

Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico

Grupo de Trabajo de la SEPAR*

Introducción

A finales de 1995, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) constituyó, a instancias de su comité científico, un grupo de trabajo con el objetivo de actualizar la *Normativa sobre nomenclatura y clasificación del carcinoma broncogénico*¹, publicada en 1986. En esta normativa, la SEPAR adoptó oficialmente la nueva Clasificación Internacional TNM de 1986, la clasificación de los grupos ganglionares pulmonares y mediastínicos de la American Thoracic Society (ATS), asumida también por el Lung Cancer Study Group², y clasificó la cirugía del carcinoma broncogénico, entre otras consideraciones.

En los años transcurridos desde la publicación de la normativa de 1986, se produjeron novedades importantes que merecían ser revisadas, comentadas y difundidas entre los profesionales relacionados con el carcinoma broncogénico (CB). Entre las novedades estaban: a) la unificación, en todos sus detalles, de las clasificaciones TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la Union Internationale Contre le Cancer (UICC)^{3,4}; b) la identificación de situaciones de difícil clasificación, atendiendo exclusivamente a las definiciones de las categorías del TNM (como son la invasión del nervio frénico, la definición de grandes vasos, etc.). Estas situaciones se precisaron en las últimas actualizaciones de la clasificación^{3,5}; c) la publicación de recomendaciones específicas para las definiciones de T_p y N_p⁶, y d) la inclusión, en el Diccionario de la Real Academia, en su edición de 1992, de los vocablos "estadificación" y "estadificar", que hicieron innecesarias las adaptaciones de palabras extranjeras que se habían venido utilizando corrientemente.

La *Normativa sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico* se concluyó en junio de 1996 y apareció publicada en diciembre de 1996⁷. En ésta, se recogieron todas estas nuevas aportaciones y, además, se trataron otros aspectos no incluidos en la normativa de 1986, tales como el diagnóstico citohistológico y de extensión de la enfermedad, tanto antes del inicio del tratamiento como después del tratamiento de inducción. Además, modificó las anteriores definiciones del tipo de cirugía atendiendo a los trabajos del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la SEPAR (GCCB-SEPAR).

En el Addendum de esta normativa de 1996⁷, se avanzó que se habían producido algunos cambios en la Clasificación Internacional TNM, fruto de la reunión del Comité Internacional de la UICC que tuvo lugar en Ginebra del día 29 de abril al 2 de mayo de 1996, y que entrarían en vigor a principios de 1998.

En 1997, la UICC⁸ y el AJCC⁹ publicaron nuevas ediciones de sus manuales, en los que incorporaron, de forma idéntica, las nuevas modificaciones de la Clasificación Internacional TNM, que se comentaron de forma extensa en la revista *Chest*¹⁰. Al mismo tiempo, se propuso un nuevo mapa ganglionar del pulmón y del mediastino¹¹, que ha sido aceptado por el AJCC⁹, la UICC¹² y, conjuntamente, por la European Respiratory Society y la ATS¹³. El comité de estadificación de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) aceptó las modificaciones de la clasificación, pero no hizo comentarios sobre el nuevo mapa ganglionar¹⁴. El GCCB-SEPAR, con los datos obtenidos de los pacientes operados desde 1993, ha podido demostrar la validación española del valor pronóstico a corto plazo de la mayoría de los nuevos apartados clasificatorios^{15,16}.

Esta normativa actualizada que presentamos recoge todos estos cambios, a pesar de que algunos de ellos, como el nuevo mapa ganglionar¹⁷, ya han sido cuestionados. Sin embargo, se han aceptado porque, según las regulaciones de la UICC y del AJCC, cada nueva edición de la Clasificación Internacional TNM debe tener una vigencia mínima de 10 años. Por tanto, independientemente de las nuevas aportaciones que se puedan hacer para mejorar esta clasificación en un futuro más o menos inmediato y atendiendo a la aceptación generalizada, aunque no unánime en el caso del mapa ganglionar, de las revisiones introducidas, este Grupo de Trabajo

*Coordinador: R. Rami Porta. Sección de Cirugía Torácica. Hospital Mútua de Terrassa. Barcelona.

Participantes: J.L. Duque Medina. Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario. Valladolid. J.R. Hernández Hernández. Sección de Neumología. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. A. López Encuentra. Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. J. Sánchez de Cos Escuin. Unidad de Neumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Correspondencia: Dr. R. Rami Porta. Santa Filomena, 3, 2.º 08017 Barcelona.

Recibido: 14-4-98; aceptado para su publicación: 21-4-98.

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 437-452)

TABLA I
Manifestaciones clínicas iniciales del CB¹⁸⁻²⁰

	Porcentaje
Tos	17-21
Hemoptisis	12-21
Dolor torácico	16-20
Disnea	2-12
Disfonía	3-5
Síndrome de la vena cava superior	1-3
Anorexia y pérdida de peso	5-7
Dolor extratorácico	6-10
Síntomas neurológicos	3
Asintomáticos	2-5

CB: carcinoma broncogénico.

jo de la SEPAR acepta la nueva edición de la Clasificación Internacional TNM y el nuevo mapa ganglionar con la finalidad de mantener la uniformidad en los datos que se puedan generar en los estudios sobre CB realizados por miembros de la SEPAR, y recomienda la utilización de la nueva Clasificación Internacional TNM y del nuevo mapa ganglionar en los casos diagnosticados a partir del 1 de enero de 1998.

Diagnóstico

Ante la sospecha de un CB, la historia clínica inicial, así como las pruebas diagnósticas que se soliciten, debe orientarse a dar respuesta a las siguientes preguntas: ¿tiene el paciente realmente un CB?, ¿cuáles son la estirpe y el grado de extensión?, y ¿cuál es el estado general del paciente, especialmente la función cardiorrespiratoria, con vistas a soportar una intervención quirúrgica o un tratamiento con quimio y/o radioterapia?

La aplicación del tratamiento más adecuado en cada caso depende de la obtención de una respuesta precisa a tales preguntas. Por ello, desde el primer momento debe hacerse especial hincapié en la búsqueda de síntomas y signos que indiquen la presencia de metástasis (dolor óseo, hepatomegalia, etc.), lo que puede ayudar a simplificar las pruebas a realizar posteriormente. Así mismo, debe registrarse la existencia o no de anorexia o pérdida de peso, cuantificando ésta si es posible, y el efecto que el CB produce sobre el estado general (EG), especialmente sobre la capacidad física del paciente para desenvolverse en su trabajo y en la vida diaria (el *performance status* de los anglosajones, cuantificable mediante escalas sencillas como las de Karnofsky o la ECOG)¹⁸.

Síntomas y signos del CB

Generalmente, los síntomas iniciales son inespecíficos: algunos, como la tos o la hemoptisis, se deben al crecimiento intrabronquial del tumor; otros reflejan la invasión de espacios o estructuras adyacentes al pulmón, como el mediastino (disfonía y síndrome de vena cava), el diafragma, la pleura o la pared costal (dolor torácico, disnea y síndrome de Horner); más raramente, el tumor comienza a manifestarse con síntomas o signos de metástasis a distancia (dolor óseo, hepatomegalia,

hemiparesia y convulsiones) o de síndromes paraneoplásicos, tales como neuromiopatías, síndrome de Cushing, osteoartropatía, etc. Por último, cada vez va siendo más frecuente que la primera sospecha proceda de la observación de alguna anomalía en una radiografía del tórax practicada en un examen rutinario¹⁹. En la tabla I, se indica la frecuencia de las manifestaciones clínicas iniciales¹⁸⁻²⁰.

Métodos de imagen

La radiografía del tórax sigue siendo el procedimiento básico más importante y tiene una eficacia global del 70-88% para la sospecha diagnóstica de la enfermedad²¹. Además, hasta en un 5% de los casos¹⁹, antes de que aparezcan síntomas, el único dato que permite sospechar la existencia de un CB es la presencia de alguna anomalía en la misma.

Las manifestaciones radiológicas pueden clasificarse en tres grandes grupos¹⁸: a) anomalías de la región hiliar: prominencia o aumento de la densidad hiliar y masa hiliar o perihiliar; b) alteraciones del parénquima pulmonar: nódulo (menor o igual de 4 cm de diámetro), masa (mayor de 4 cm), masas múltiples, hipertransparencia de un lóbulo o segmento y evidencia de obstrucción bronquial (colapso o neumonitis), y c) alteraciones de las estructuras intratorácicas extrapulmonares: ensanchamiento o masa mediastínica, erosión o destrucción de las costillas o las vértebras, derrame pleural y elevación de un hemidiafragma.

La radiografía del tórax es, además, imprescindible para seleccionar el procedimiento más adecuado de obtención de muestra citohistológica: fibrobroncoscopia (FB) con biopsia bronquial o transbronquial, punción-aspiración pulmonar percutánea, etc.

La tomografía axial computarizada (TAC) aporta generalmente información complementaria útil por su mayor exactitud para evaluar las características de la lesión (presencia de calcificación o grasa en un nódulo o masa), su localización y la relación con estructuras vecinas. Esta información puede ser relevante para elegir la técnica de obtención de muestra e incluso para orientar la dirección adecuada de la pinza de biopsia o la aguja de punción. Así mismo, es superior a la radiografía del tórax en la evaluación de los hilios, el mediastino y las estructuras de la pared torácica^{20,21}. Su papel en la estadificación del CB será discutido más adelante.

Métodos de obtención de muestra citohistológica

En la tabla II, se resume la rentabilidad de las diversas técnicas utilizadas en el diagnóstico del CB²²⁻³⁶.

El análisis de la citología de esputo es un método de diagnóstico sencillo, no invasivo, especialmente útil en los pacientes incapaces de tolerar otros procedimientos más agresivos. Su rentabilidad, al igual que la de las restantes técnicas diagnósticas referidas a continuación, varía en las diferentes publicaciones (tabla II), dependiendo de las características de los pacientes y de los propios tumores que se incluyan en cada estudio^{22,23}. Oscila entre el 47 y el 78% de los casos en los que se

obtienen espontáneamente muestras valorables, y es algo mayor cuando se induce mediante nebulización de 20 ml de suero salino al 3%, con un flujo de 6-8 l/min, mantenido durante 15-20 min. Los tumores diagnosticados por citología de esputo suelen ser de localización central, de gran tamaño y, predominantemente, del tipo escamoso^{22,23}.

Es aconsejable recoger el primer esputo de la mañana en 3 días consecutivos, teniendo en cuenta que estudiar más de tres muestras válidas no parece incrementar significativamente su rentabilidad²³. Ocasionalmente, las células malignas del esputo pueden tener su origen en carcinomas laríngeos o faríngeos, e incluso resultar falsamente positivas en los pacientes con enfermedades respiratorias inflamatorias benignas (tuberculosis, bronquitis crónica, etc.), por lo que, basados exclusivamente en esta técnica, precisaremos de un contexto clinicorradiológico compatible para poder establecer el diagnóstico de CB.

La FB es de gran utilidad para obtener material citohistológico adecuado para el diagnóstico del CB, aunque, en la práctica, la rentabilidad de las diversas técnicas realizadas con la ayuda de este instrumento sea claramente distinta en los casos de tumores endoscópicamente visibles (habitualmente de localización central en la radiografía del tórax), que en los no visibles (de localización radiográfica periférica) (tabla II). Analizaremos de forma separada estas dos situaciones clínicas.

En los tumores endoscópicamente visibles, los más frecuentes³⁷, la combinación de las diferentes técnicas fibrobroncoscópicas suele proporcionar un diagnóstico citohistológico seguro en más del 90% de los casos^{13,22,23,25,28,37}. La biopsia bronquial es la técnica más útil, con una rentabilidad generalmente superior al 80%, seguida del cepillado y el lavado bronquial (tabla II). Es recomendable llevar a cabo estas tres técnicas en todos los casos en los que sea posible, teniendo en cuenta que son muy escasas sus complicaciones.

La propia morfología endoscópica de la lesión maligna está también relacionada con la probabilidad de obtener material suficiente para el diagnóstico, de modo que la rentabilidad de la biopsia bronquial es mayor en las lesiones de aspecto tumoral y menor en las de aspecto infiltrativo, mientras que en esta última situación el cepillado bronquial puede proporcionar resultados aceptables²⁴. Es conveniente tomar de tres a cinco muestras de biopsia y al menos dos cepillados para alcanzar su mayor rentabilidad^{13,27,28}. Las lesiones de aspecto necrótico o de compresión bronquial son las más difíciles de diagnosticar mediante biopsia, cepillado o lavado bronquial²⁴, por lo que podría ser de utilidad una punción aspirativa transbronquial, al igual que en los pacientes que presenten afectación predominantemente submucosa³⁸, donde, añadiendo esta técnica a las tres anteriores, se han llegado a diagnosticar hasta el 97% de los casos³⁹.

Los tumores no visibles endoscópicamente pueden diagnosticarse con la ayuda de técnicas fibrobroncoscópicas, o llevando a cabo una punción-aspiración pulmonar percutánea, aunque en ocasiones estos dos procedimientos aporten datos complementarios. En la elección

TABLA II
Rentabilidad, porcentaje de casos positivos, de diferentes técnicas diagnósticas en los CB visibles y no visibles endoscópicamente

	Tumores visibles	Tumores no visibles
Esputo	50 ²² 77,7 ²³	47,3 ²³ 52,9 ²²
Biopsia bronquial	80 ²⁴ 82 ²³ 83 ²² 89 ²⁵ 93 ²⁶	
Cepillo bronquial	35 ²⁴ 72 ²² 74 ²³ 77 ²³ 91,5 ²⁷ 92 ²⁶	80,7 ^{28a} 86 ^{29b}
Aspirado bronquial	31 ²⁴ 73 ²² 76 ²³ 79 ²⁶	15,2 ²² 33 ³⁰
Biopsia transbronquial		32,7 ^{31a} 41,3 ^{32a} 53,9 ^{33a} 28 ^{26a,c} 64 ^{26a,d} 73 ^{34a} 52 ^{34c}
Punción transbronquial		50 ^{32a} 58,3 ^{31a} 69,3 ^{33a}
Lavado broncoalveolar		19,5 ^{32c} 33 ^{30c} 64,8 ^{31a}
Punción percutánea		89 ^{35a} 90 ^{36a} 95 ^{32a}

^aCon radioscopia.

^bSin radioscopia, con tinción rápida realizada en la sala de endoscopias.

^cTumores con diámetro inferior a 2 cm.

^dTumores con diámetro superior a 2 cm.

^eSin radioscopia.

CB: carcinoma broncogénico.

de uno u otro, tienen un papel importante factores tales como el grado de conocimiento y experiencia de la persona que lo va a realizar, la disponibilidad del instrumental necesario en el centro de trabajo, la propia localización o el tamaño del probable CB en la radiografía del tórax.

Podemos emplear una o, habitualmente, varias de las siguientes técnicas broncoscópicas: biopsia transbronquial, punción transbronquial, cepillado bronquial, lavado bronquial o lavado broncoalveolar (tabla II)³⁰⁻³³. Los mejores resultados en cada uno de estos procedimientos se han obtenido, en general: a) cuando se puede conocer de inmediato el resultado de la prueba, gracias a la colaboración de un citólogo que emplee métodos rápidos de tinción^{29,33}; b) cuando se ha utilizado una radioscopia para una mejor localización de la lesión^{27,31,34}, y c) cuando el diámetro del tumor es mayor de 2 cm^{13,26,31}. Estas técnicas, a pesar de que prolongan el tiempo de la FB, no añaden a la exploración un riesgo significativo, con excepción de la biopsia transbronquial que, incluso en equipos experimentados, puede ocasionar hemoptisis

en un 3,7%, y neumotórax hasta en un 5,5% de los pacientes³³.

La punción-aspiración pulmonar percutánea es, probablemente, la técnica diagnóstica más utilizada en los tumores periféricos, ya que su rentabilidad habitualmente supera el 90%, incluyendo lesiones menores de 2 cm de diámetro (tabla II)^{33,35,36}. El control radioscópico es más simple, asequible y barato, aunque en lesiones pequeñas, difícilmente visibles o cavitadas, es preferible el control mediante TAC por su mayor seguridad y fiabilidad para conocer la posición de la aguja respecto a la lesión³⁶. Dicha aguja suele ser fina (20-22 G), suficiente para alcanzar un diagnóstico citológico del CB con la menor morbilidad posible. La complicación más frecuente es el neumotórax, que se produce en un 12-30% de los casos^{33,36,40}, porcentaje que se relaciona fundamentalmente con el número de pases precisos para obtener material valorable y la coexistencia de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el paciente⁴⁰. Necesitan drenaje torácico entre un 3 y un 15% de los casos^{33,36}. La hemoptisis es infrecuente y de escasa cuantía, pero puede ser grave en los pacientes con diátesis hemorrágica^{13,33,36,40}.

El diagnóstico del CB realizado con las técnicas comentadas puede considerarse, en general, fiable, ya que la concordancia citología/histología se halla entre el 65 y el 92%, y la existente entre las piezas de biopsia y las quirúrgicas, entre el 62 y el 95% de los casos^{23,27}. Si se clasifican según la estirpe en sólo dos grupos (microcítico y no microcítico), las biopsias obtenidas mediante FB dan lugar a errores diagnósticos en menos del 10% de los casos⁴¹.

Ocasionalmente, podremos obtener material citohistológico para el diagnóstico a partir de algún foco metastásico fácilmente accesible.

Es posible que en algunos casos no consigamos diagnosticar el CB con las técnicas referidas previamente, por lo que nos veremos obligados a indicar alguno de los procedimientos quirúrgicos habituales: mediastinoscopia, mediastinotomía, toracoscopia o incluso toracotomía.

Caracterización biológica del CB

Entre los factores dependientes del tumor, el valor pronóstico y terapéutico de la estirpe histológica y del estadio (clasificación TNM) está fuera de duda. Sin embargo, se observan pacientes que, aun compartiendo exactamente los mismos valores de tales parámetros, presentan respuestas al tratamiento y tiempos de supervivencia muy diferentes, por lo que ha de haber otros factores que expliquen esta heterogeneidad⁴².

Factores biológicos y moleculares. En años recientes, se ha avanzado mucho en el conocimiento de los rasgos genéticos y biológicos del CB, algunos de los cuales han demostrado poseer valor pronóstico independiente en análisis multivariante, como la activación de protooncogenes (*K-ras*), la pérdida de expresión de los antígenos de los grupos sanguíneos en las células tumorales, algunos marcadores de proliferación celular (pro-

porción de células en fase S, entre otros) o la formación aumentada de microvasos por parte del tumor (neoangiogénesis). Otros, como la alteración de la función de algunos genes supresores (*p53*), los cambios morfológicos de los núcleos celulares, la presencia de marcadores de diferenciación neuroendocrina o la posibilidad de establecer líneas celulares en cultivo, etc., pueden tener también significado pronóstico⁴²⁻⁴⁴.

Sin embargo, la identificación de estas características biológicas requiere el uso de técnicas costosas o sofisticadas en la mayoría de los casos, y en el momento actual ninguna puede considerarse como estándar en la selección de los pacientes con vistas al tratamiento⁴³.

Marcadores tumorales séricos. Además del clásico antígeno carcinoembrionario (CEA), han sido muchos los marcadores analizados, especialmente en la última década: algunos, como la enolasa neuroespecífica (NSE), la fracción B-B de la creatinina (CK-BB), las moléculas de adhesión de la membrana celular o diversas hormonas hipofisarias, se asocian preferentemente a la estirpe microcítica, mientras que otros, como los antígenos del carcinoma escamoso (SCC Ag y CYFRA 21.1), lo hacen con el epidermoide, o los antígenos del grupo de los hidratos de carbono (CA 125, CA 19.9, etc.), con el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes⁴⁵⁻⁴⁸.

En general, los puntos de corte que proporcionan alta especificidad (mayor del 90-95%) se corresponden con una sensibilidad media o baja. Por tanto, de cara al diagnóstico sólo tienen un moderado valor orientativo y no pueden recomendarse para su uso clínico rutinario^{45,46}.

Muchos de estos marcadores guardan correlación con el grado de extensión y, por tanto, tienen significado pronóstico, pero pocas veces esta información pronóstica es independiente de la que se deriva de la clasificación TNM y del EG⁴⁹. En los CB no microcíticos, los marcadores a los que actualmente se atribuye mayor valor pronóstico son el antígeno polipeptídico tisular (TPA) y el antígeno hidrato de carbono 125 (CA 125). En la estirpe microcítica, la NSE sí ha demostrado valor pronóstico independiente y también puede ayudar a evaluar la respuesta al tratamiento poliquimioterápico^{50,51}.

Cribado poblacional del CB

Dada la elevada incidencia del CB, desde la década de los cincuenta se han llevado a cabo numerosos programas y ensayos de *screening* o cribado poblacional en los individuos de alto riesgo (varones adultos muy fumadores) mediante la realización periódica de radiografía del tórax y/o citología de esputo^{52,53}. Así, se ha podido diagnosticar una alta proporción de casos en estadios iniciales y se ha obtenido una tasa de resecabilidad elevada, pero no se ha demostrado una clara mejoría de la supervivencia al comparar los casos sometidos a las pruebas de cribado con los del grupo control⁵². Sin embargo, el análisis de estos ensayos es complejo y todavía hay cierta controversia sobre la interpretación de los resultados; recientemente se ha sugerido que, sobre la base de los programas de cribado efectuados en EE.UU.

TABLA III
Clasificación TNM^{8,9}

Categoría T (tumor primario)	
T _x .	No se puede valorar el tumor primario o hay tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero no visualizado por técnicas de imagen o broncoscopia
T ₀ .	No hay evidencia de tumor primario
Tis.	Carcinoma in situ
T ₁ .	Tumor de 3 cm o menos en su diámetro mayor, rodeado del pulmón o de la pleura visceral, y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (p. ej., no en el bronquio principal)*
T ₂ .	Tumor con cualquiera de los siguientes datos en relación al tamaño o a la extensión: Más de 3 cm en su diámetro mayor Afecta al bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal Invade la pleura visceral Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero no afecta a un pulmón entero
T ₃ .	Tumor de cualquier tamaño que directamente invade cualquiera de lo siguiente: pared torácica (incluye tumores del <i>sulcus superior</i>), diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal, o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal*, pero sin afectación de la misma, o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero
T ₄ .	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral y carina; nódulo/s tumoral/es separado/s del original en el mismo lóbulo; tumor con derrame pleural maligno**
Categoría N (ganglios linfáticos regionales)	
N _x .	No se pueden valorar los ganglios regionales
N ₀ .	Sin metástasis ganglionares regionales
N ₁ .	Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa
N ₂ .	Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales
N ₃ .	Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (ipsi o contralaterales)
Categoría M (metástasis a distancia)	
M _x .	No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia
M ₀ .	Sin metástasis a distancia
M ₁ .	Metástasis a distancia, incluyendo nódulo/s tumoral/es en otro lóbulo diferente ipsi o contralateral

*También se clasifica como T₁ al infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño, con el componente invasivo limitado a la pared bronquial, que se puede extender proximalmente al bronquio principal.

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

en los años setenta y ochenta, un examen radiológico anual en la población de riesgo podría reducir sustancialmente la mortalidad por CB⁵³.

En cualquier caso, aunque actualmente no disponemos de datos definitivos que justifiquen la recomendación de campañas de detección temprana o cribado en la población de riesgo asintomática, creemos que en nuestro país, en general, sería aconsejable la realización de una radiografía del tórax a cualquier varón adulto fumador que consulte por síntomas respiratorios.

Clasificación TNM

Normas generales

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

Todas las posibles y múltiples combinaciones de situaciones relacionadas con el CB son agrupadas bajo diferentes epígrafes T, N o M, dependiendo de su pronóstico similar o de la pauta terapéutica más homogénea y adecuada. Estos fundamentos científicos facilitan la aceptabilidad de los médicos para la utilización de estas clasificaciones en la práctica clínica con el fin de informar a los pacientes y para tomar decisiones, además de normalizar la comunicación en la comunidad científica.

Aunque el objetivo es alcanzar la máxima precisión clasificatoria, también es conveniente presentar una oferta limitada de apartados a fin de favorecer su cumplimiento real. El equilibrio entre una clasificación precisa y que, a la vez, sea fácilmente manejable exige ciertos compromisos a la hora de decidir clasificaciones tumorales TNM.

La clasificación TNM del CB está unificada internacionalmente desde hace 10 años^{8,9,13,54}; en la última revisión de 1997 se corrigen algunos de los problemas detectados en el estadio IIIA⁵⁵. La clasificación TNM explica una parte de la variabilidad pronóstica pero, por desgracia, es bastante deficiente e imprecisa, aun en los estadios iniciales⁵⁶; por ello, la clasificación anatómica del CB (clasificación TNM) deberá, en el futuro, completarse con otro tipo de parámetros clínicos, biológicos, etc., para producir una estadificación más correcta para los objetivos de la planificación terapéutica y de la estimación pronóstica⁵⁷.

Descripción de la clasificación TNM. En la tabla III, se detallan los criterios clasificatorios de cada apartado de la clasificación TNM, actualizada en 1997^{8,9,13}. Una clasificación T_x, N_x o M_x no significa una estadificación incorrecta; puede no ser necesario ni útil para el paciente proseguir ciertos estudios si hay evidencia de clasificación suficiente para tomar decisiones; por ejemplo, en la práctica clínica, en un 43% de los pacientes con CB no microcítico se consideró que el TNM clínico fue dudoso o no realizable⁵⁵.

Descripción de los estadios. Las múltiples combinaciones entre los diferentes apartados de cada categoría T, N o M se agrupan en unos pocos estadios dependiendo de su pronóstico más o menos similar y de su posible pauta terapéutica. En la tabla IV, se detalla la clasificación de los 9 estadios posibles, también actualizados en 1997^{8,9,13}. Por definición, Tis es N₀ M₀, aunque estos últimos no se estudien específicamente⁵.

Hay que subrayar que este sistema TNM-estadios es válido tanto para los CB de estirpes no microcíticas como para los CB microcíticos. A pesar de la controver-

TABLA IV
Clasificación de estadios^{8,9}

Oculto	T _x	N ₀	M ₀
Estadio 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Estadio IA	T ₁	N ₀	M ₀
Estadio IB	T ₂	N ₀	M ₀
Estadio IIA	T ₁	N ₁	M ₀
Estadio IIB	T ₂	N ₁	M ₀
Estadio IIIA	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
Estadio IIIB	T ₃	N ₁₋₂	M ₀
	Cualquier T	N ₃	M ₀
	T ₄	Cualquier N	M ₀
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M ₁

sia sobre la utilidad de seguir este criterio o utilizar una clasificación dicotómica (enfermedad localizada/extendida)^{2,5} para el CB microcítico, en lo referente al pronóstico puede ser de más utilidad mantener la clasificación TNM⁵. La enfermedad localizada incluye los estadios I hasta el III-B; la afectación neoplásica peri-

cárdica y el estadio IV componen la denominada enfermedad extendida.

En general, si existe duda sobre la correcta categoría TNM o de estadio en un paciente concreto se debe referir la menos avanzada.

Mapa de adenopatías intratorácicas. Hasta 1997 existían dos clasificaciones de las áreas adenopáticas intratorácicas: la defendida por la ATS y el Lung Cancer Study Group, que fue la asumida en 1986 por el grupo de Trabajo de la SEPAR¹, y la defendida por el AJCC y la UICC, propuesta por la Japan Lung Cancer Society. En 1997, se propuso un nuevo mapa ganglionar¹¹ que ha sido aceptado de forma mayoritaria por el AJCC⁹, la UICC¹², la ATS¹³ y la European Respiratory Society¹³, aunque la UICC¹² no ha eliminado de su atlas el mapa de la Japan Lung Cancer Society, que aparece junto al nuevo mapa ganglionar. Dado el apoyo que ha tenido este nuevo mapa ganglionar y considerando que las recomendaciones sobre clasificación y estadificación del AJCC y de la UICC tienen una vigencia de 10 años,

TABLA V
Definiciones del mapa ganglionar

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

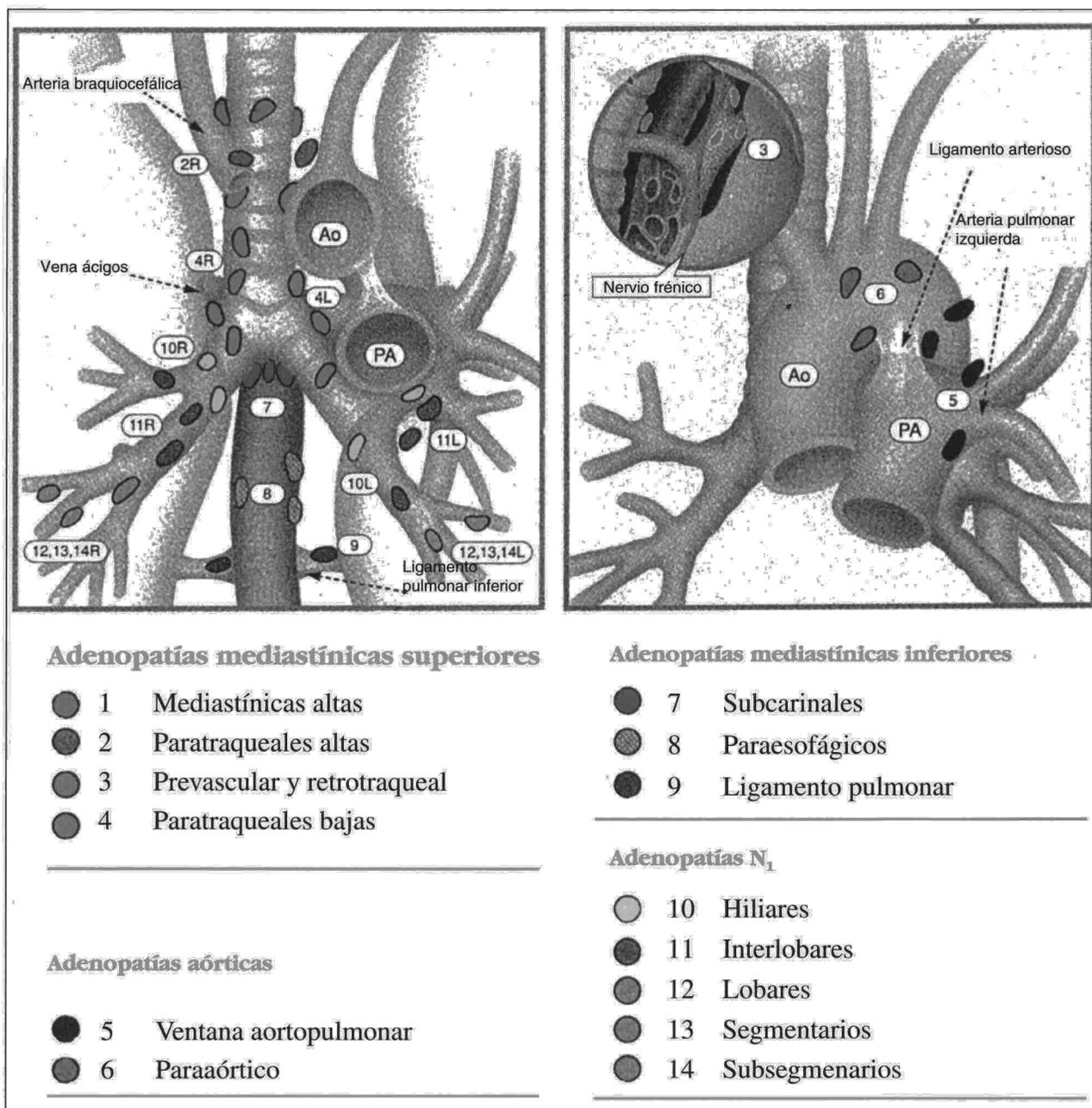


Fig. 1. Territorios ganglionares en la estadificación del cáncer de pulmón.

este Grupo de Trabajo de la SEPAR recomienda aceptar dicho mapa ganglionar e iniciar su utilización en los casos diagnosticados a partir del 1 de enero de 1998 (fig. 1; tabla V).

Otras normas clasificatorias. Cuando se clasifica a un paciente o un grupo de pacientes con el sistema TNM-estadios es necesario calificar el momento clasificatorio. Si la clasificación se basa en toda la evidencia disponible antes del tratamiento definitivo se denomina clasificación clínica y debe codificarse como TNM_c; para alcanzar esta clasificación puede utilizarse toda la

información, inclusive la obtenida por métodos quirúrgicos (mediastinoscopia, biopsia de adenopatías periféricas, etc.). La clasificación quirúrgica (TNM_q), poco utilizada actualmente, usa la información clínica y la obtenida por los hallazgos macroscópicos en la toracotomía² (puede incluir biopsias, pero no el examen patológico de la pieza resecada); en la actualidad, ni la UICC ni el AJCC la consideran. La clasificación patológica (TNM_p) incluye los datos de la clasificación clínica y la obtenida por la toracotomía con el análisis patológico de la pieza extirpada. Las dos clasificaciones (clínica y patológica) son necesarias, si son posibles, en to-

dos los registros de cada paciente para evaluar la exactitud de la clasificación TNM_c, para la elección terapéutica con la información clínica y para la información pronóstica con la patológica (TNM_p).

Otras clasificaciones posibles son las de tumor recidivante o de retratamiento (TNM_r), la autóptica (TNM_a) o la presencia de múltiples tumores primarios (TNM_m).

Como otros descriptores opcionales estarían la evaluación de la invasión linfática (L) y la venosa (V), o la clasificación de tumor residual (R) tras tratamiento (tabla VI).

También se ha considerado la utilización de un factor de certeza (C), que evaluaría, fundamentalmente para la clasificación clínica, el grado de seguridad clasificatoria dependiendo de la evidencia alcanzada con el método diagnóstico utilizado; el grado de certeza podría variar entre métodos sencillos como la palpación (C1) hasta la evidencia por autopsia (C5). Esta graduación es difícil de efectuar con una escala que sea válida y reproducible para todas las condiciones clínicas en todos los centros de estudio. Sin embargo, el concepto que defiende (evaluar la consistencia de la estadificación) es importante y algún tipo de mención, aunque narrativa, debería efectuarse; por ejemplo, en la estadificación N_{2c}, si se alcanza por métodos de imagen o citohistológicos.

Situaciones especiales

El sistema internacional TNM-estadios revisado de 1997 ofrece soluciones para la correcta estadificación de la mayoría de las situaciones clínicas del CB. Sin embargo, algunos contenidos no están claramente definidos o existe ausencia de clasificación para ciertos problemas.

La afectación de grandes vasos se califica como T₄; se consideran bajo este epígrafe la aorta, las venas cava, el tronco de la arteria pulmonar y los segmentos intrapericárdicos de las arterias pulmonares (derecha o izquierda) y de las venas superiores e inferiores (derechas o izquierdas)^{3,5,9,58}.

La afectación del nervio frénico se considera T₃^{3,5,9,58}.

La parálisis de la cuerda vocal secundaria a invasión del nervio recurrente, la obstrucción de la vena cava, la compresión traqueal o la esofágica deben ser clasificadas como T₄^{3,5,9,58}; si el tumor primario es periférico y no está claramente relacionado con ninguna de las afectaciones previas, entonces lo apropiado es la clasificación ganglionar regional de acuerdo con las normas establecidas de lateralidad (N₂ y N₃)^{3,9}.

La afectación pericárdica directa de la hoja parietal se clasificaría como T₃; si es del pericardio visceral, como T₄^{5,9}. La presencia de derrame pericárdico se clasifica igual que el derrame pleural^{5,9}.

Si se detecta un foco tumoral en la pleura visceral o parietal sin continuidad con la invasión pleural directa de la neoplasia original, debe clasificarse como T₄^{3,9,58}. Si este foco tumoral discontinuo con el tumor original está por fuera de la pleura parietal (en la pared costal o en el diafragma), se calificaría como M₁^{3,9,58}.

El tumor del *sulcus superior* se clasifica como T₃⁵⁴ cuando afecta a la costilla, el músculo intercostal, la ca-

TABLA VI
Clasificación de invasión linfática, de invasión venosa y de tumor residual

Linfática
L _x . No puede evaluarse
L ₀ . Ausente
L ₁ . Presente
Venosa
V _x . No puede evaluarse
V ₀ . Ausente
V ₁ . Presente microscópicamente
V ₂ . Presente macroscópicamente
Tumor residual
R _x . No puede evaluarse
R ₀ . Ausente
R ₁ . Presente microscópicamente
R ₂ . Presente macroscópicamente

dena simpática, el ganglio estrellado o la parte más baja del plexo braquial²; cuando afecta al cuerpo vertebral o se extiende al agujero neural se debería clasificar como T₄³; si presenta síndrome de Horner, dolor a nivel C8-D1, atrofia de la musculatura de la mano o afectación de los vasos subclavios o de las porciones más profundas del plexo braquial, existen autores que defienden la aplicación, en estas situaciones, de la categoría T₄².

En la práctica clínica, pueden encontrarse varios focos tumorales pulmonares uni o bilaterales. En caso de reunir criterios para ser diagnosticados de CB sincrónicos, debe efectuarse una estadificación por separado, clasificando el T más alto y señalando el carácter múltiple (p. ej., T_{2m}) o el número de tumores múltiples (p. ej., T₂₁₅)^{9,58}, si son unilaterales^{5,9}; si son bilaterales, cada tumor se clasifica independientemente^{9,58}.

En tumores bilaterales de carácter indeterminado, uno de ellos debe ser calificado según los apartados clasificatorios T y el otro como M₁^{9,58}.

En nódulos tumorales macroscópicos superiores a 3 mm que están ubicados en el tejido conectivo de la zona de drenaje linfática de un tumor primario, sin evidencia histológica de tejido linfático residual, se debe clasificar N₁^{3,5,9}.

Finalmente, en el carcinoma bronquioloalveolar con presentación solitaria se aplican las normas clasificatorias generales; en caso de ser multicéntrico unilateral se clasifica como T_x^{2,59}, y si la afectación es bilateral, M₁².

Métodos de clasificación

Desde la última normativa oficial de la SEPAR sobre nomenclatura y clasificación del carcinoma broncogénico (1986), se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos para la estadificación tumoral pero, en relación a las recomendaciones sobre su utilización, se mantiene la misma prudencia que entonces.

Los numerosos procedimientos existentes, la mayoría como métodos de imagen (radiológicos e isotópicos), deben ser utilizados dependiendo de la consideración de diferentes componentes de decisión.

La primera observación que hay que efectuar está relacionada con el objetivo global, y si se trata de una de-

cisión asistencial individualizada o dentro de un protocolo de investigación clínica (p. ej., un ensayo clínico); en esta segunda opción puede estar justificado el efectuar ciertas exploraciones con carácter sistemático.

Otro componente de decisión depende de la accesibilidad real que existe al método diagnóstico, así como del rendimiento conocido (sensibilidad y especificidad) que sea suficientemente válido para la aplicabilidad clínica^{60,61} en diferentes prevalencias de la situación clínica a evaluar.

En la decisión sobre la utilización de tests diagnósticos de la estadificación tumoral, es básica la estimación de la probabilidad preprueba de la situación clínica que se desea investigar; así, la sospecha clínica es un componente de decisión principal en la búsqueda de metástasis a distancia.

Finalmente, un componente de decisión crítico es la consideración sobre las posibilidades y probabilidades de que los diferentes resultados de la prueba diagnóstica en cuestión modifiquen las decisiones sobre el manejo de la enfermedad y sobre sus resultados finales (diferente pronóstico y diferente calidad de vida). Para ello, es fundamental concretar el objetivo que se quiere investigar, conocer los resultados esperables y el abanico de posibilidades de las decisiones finales; por ejemplo, la solicitud de una TAC torácica para el estudio de la afectación mediastínica puede tener más utilidad para determinar la resecabilidad que lo contrario; sin embargo, en el estudio de la afectación vertebral, su demostración tiene alto poder resolutivo para asegurar la irreseabilidad.

Por ello, aunque existen varias recomendaciones para el uso secuencial de diversas pruebas diagnósticas para la estadificación del CB^{62,63,64}, la principal norma en este campo es la adopción de una normativa interna en cada centro hospitalario con una aplicación juiciosa a cada paciente teniendo presente los componentes de decisión anteriormente descritos.

Para el CB no microcítico, ciertas pruebas diagnósticas pueden evaluar tanto el tumor original como la extensión anatómica regional, la TAC, la resonancia magnética nuclear o la toracoscopia serían técnicas apropiadas para esta evaluación global múltiple. Para el análisis de la evaluación ganglionar regional y de las metástasis, también se han considerado los anticuerpos monoclonales, la tomografía de emisión de positrones, el TPA sérico y la gammagrafía corporal con galio radiactivo.

Cuando se intentan evaluar objetivos concretos, para el estudio del tumor original (T), la anamnesis, la exploración física, la radiografía simple del tórax y la broncoscopia nos pueden ofrecer datos sobre la extensión tumoral. Por anamnesis puede conocerse la presencia de dolor torácico reciente y progresivo, que tiene más sensibilidad para la determinación de afectación de la pared torácica que los métodos de imagen; en la exploración física puede detectarse un síndrome de la vena cava superior. La presencia de nódulos múltiples, la afectación de la pared costal o la presencia de derrame pleural son detectados, entre otras posibilidades, en una radiografía simple del tórax. La broncoscopia puede ob-

servar parálisis recurrencial o invasión traqueal, de alto poder clasificatorio. Estas exploraciones, habitualmente imprescindibles para el diagnóstico de enfermedad, también son útiles para el diagnóstico de extensión anatómica.

La TAC puede utilizarse para evaluar la afectación de la pared torácica; la evidencia detecta que, para unas prevalencias bajas (0,12-0,18), el valor predictivo positivo es bajo (0,63-0,66)^{65,66}, siendo más elevado el valor predictivo negativo. Para el análisis de la afectación mediastínica, y utilizando diferentes criterios radiológicos (presencia-ausencia de plano graso, grado de contacto entre el tumor y las estructuras mediastínicas, y presencia o ausencia de distorsión de las estructuras mediastínicas), nuevamente el valor predictivo positivo es bajo y el negativo elevado (0,93-0,98)^{66,67}. Otras pruebas de imagen para el estudio de la extensión del tumor original, como la resonancia magnética nuclear o la ecografía transesofágica, o no han demostrado mayor utilidad que la TAC o están en fase de investigación; una excepción puede ser el estudio del tumor del *sulcus superior*, donde la resonancia puede ser más útil.

La certeza exigible para la clasificación de la afectación ganglionar regional puede conseguirse con la punción-aspiración transbronquial, la mediastinoscopia, la mediastinotomía o la toracoscopia. Durante años, se ha considerado a la TAC como un método de selección para la práctica de las pruebas de certeza, para una prevalencia intermedia (0,23-0,30), el valor predictivo negativo de esta técnica radiológica era de 0,83^{65,68}; el juicio clínico sobre el valor del 17% de falsos negativos observados decidirá sobre la necesidad de otras pruebas o no. En la actualidad, la tomografía de emisión de positrones aparece como una prometedora técnica diagnóstica^{69,70}, pero debe confirmar su utilidad.

Finalmente, para el estudio de las metástasis, los métodos diagnósticos deben estar dirigidos según los datos clínicos más básicos (clínica cutánea, neurológica, ósea, abdominal, etc.). En ausencia de síntomas o signos específicos de órgano, todos los datos actuales indican que no es necesario efectuar una búsqueda indiscriminada de metástasis, salvo que exista clínica sistémica (pérdida de peso, anemia e hipercalcemia) o si la extensión tumoral intratorácica es avanzada; en estas situaciones, puede ser de interés efectuar una búsqueda general de metástasis. Si la estirpe tumoral es adenocarcinoma o carcinoma de células grandes, se sugiere efectuar una búsqueda de metástasis cerebral. Estos últimos criterios están sustentados en varios estudios realizados en instituciones aisladas⁷¹⁻⁷⁵, por revisiones críticas de la bibliografía⁷⁶⁻⁸⁰ o por consensos entre organizaciones¹³.

Para el CB microcítico, las recomendaciones generales son también válidas; específicamente, para esta estirpe, si el objetivo es la cirugía se deben efectuar todas las exploraciones en búsqueda de enfermedad metastásica, que incluye la biopsia bilateral de la médula ósea; si el objetivo es la clasificación dicotómica entre enfermedad localizada y enfermedad extendida, se han descrito unos esquemas de acción con utilización secuencial de pruebas muy sencillas^{81,82}; simplemente con la clínica, la radiografía simple del tórax, la lactatodeshi-

drogenasa (LDH) y la fosfatasa alcalina, en una cuarta parte de los pacientes podría asegurarse que se trata de enfermedad extendida con un 90% de seguridad.

En caso de negatividad de las pruebas previas se defiende una utilización secuencial de otros tests (TAC cerebral, biopsia cutánea y ecografía abdominal) que permiten afirmar la enfermedad extendida entre un 60-80% de los casos sin otras exploraciones.

Métodos de clasificación después del tratamiento de inducción

La cirugía, ya sea sola o como terapéutica multimodal, continúa siendo actualmente el mejor tratamiento para el CB. De forma esquemática, podemos señalar que hay un grupo de pacientes (estadios I y II) en los que el tratamiento quirúrgico es de elección por presentar enfermedad localizada y existir alta probabilidad de cirugía completa. Hay otro grupo de pacientes no susceptibles de tratamiento quirúrgico (estadios IIIB y IV), salvo casos excepcionales. Y, por fin, un grupo intermedio (estadio IIIA) en el que la resección es técnicamente posible, pero dudosamente eficaz, y que puede ser rescatado para la cirugía curativa previo tratamiento con quimioterapia, a veces complementada secuencial o concurrentemente con radioterapia. Es la llamada terapéutica neoadyuvante o de inducción.

Básicamente, los objetivos de esta forma de terapéutica son⁸³⁻⁸⁵: aumentar la tasa de reseabilidad, disminuir las posibilidades de una cirugía incompleta y tratar la posible enfermedad metastásica subclínica antes del tratamiento quirúrgico.

En la mayoría de las ocasiones, esta modalidad de tratamiento se realiza en el contexto de ensayos clínicos en diferentes fases⁸⁵⁻⁹⁰. De sus resultados iniciales se puede deducir: *a*) en el momento actual es una terapéutica presumiblemente válida⁸⁹, y *b*) serán necesarios nuevos estudios que aquilaten múltiples aspectos, como qué pacientes son subsidiarios de este tipo de tratamiento (los resultados en el estadio IIIA, fundamentalmente del subgrupo N₂, y, en menor medida, en el estadio IIIB, lo avalan)⁹¹, de qué forma tratarlos y cuáles serán los métodos de control que valoren su rentabilidad y eficacia real. De momento, independientemente de la supervivencia final, debemos contrastar las modificaciones sobre los factores TNM mediante la reestadificación tras inducción o reevaluación prequirúrgica.

Respecto a este último punto, no existe realmente un protocolo consensuado sobre los métodos que se deben usar en la valoración de la terapéutica de inducción, quizá por su aparente obviedad o porque supone que la reevaluación debe ser semejante a la realizada antes del tratamiento. Sin embargo, la eficacia de la terapéutica de inducción debe venir dada por el grado de remisión tumoral que, de forma ideal, debería analizarse tanto cualitativa (histología) como cuantitativamente (tamaño tumoral). No obstante, la evaluación preoperatoria de las modificaciones histopatológicas suele ser difícil si exceptuamos los datos aportados por la broncoscopia. En cambio, los métodos de imagen nos van a permitir una valoración cuantitativa de la respuesta.

En cualquier caso, lo que se persigue es una reestadificación que nos informe de la respuesta a la inducción: completa, parcial, enfermedad estable o progresiva. Sin embargo, esta apreciación de la respuesta está algo sesgada, ya que las definiciones que la califican dan más importancia a la evaluación del factor T que al N o al M y, en principio, el principal motivo de la inducción es la existencia de N₂. Por otro lado, la eficacia real de la inducción sólo se podrá determinar exactamente tras la cirugía, que sólo se debe contraindicar cuando exista inoperabilidad funcional u oncológica, o posibilidad clara de cirugía incompleta⁹². No olvidemos que la terapia de inducción define un tipo de tratamiento citoreductor administrado antes de la terapéutica locorregional definitiva⁹³.

La valoración de la eficacia de la inducción y la reestadificación se deben realizar al terminar dicha terapéutica, en función, lógicamente, de los diferentes protocolos. En principio, las pruebas establecidas deben ser las mismas que se utilizan para la clasificación inicial. Algunos grupos, como el National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group (NCIC-CTG), evalúan clínica y radiológicamente a estos pacientes hacia la mitad del período de inducción.

El factor T es fácilmente evaluable. La radiografía del tórax y la TAC torácicas son unánimemente aceptadas como métodos que no sólo determinan las modificaciones del tamaño tumoral, sino también las relacionadas con las estructuras vecinas, como ocurre en los pacientes con tumores T₃-T₄. La broncoscopia debe ser siempre considerada, ya que nos informa de la respuesta tanto desde el punto de vista macro como microscópico. No obstante, podría evitarse cuando la lesión no asienta en la zona endobronquial o se ha observado progresión de la enfermedad detectada por la TAC⁹⁴.

El factor N es más difícil de valorar. Si en la estadificación habitual de un paciente con CB las discrepancias clínico/quirurgicopatológicas son importantes, en los sometidos a terapéutica de inducción después de realizar mediastinoscopia se hacen más evidentes. Ginsberg⁹⁵ es partidario de la remediastinoscopia no sólo para evaluar el mediastino homolateral, sino fundamentalmente el contralateral, y poder descartar la existencia de enfermedad N₃. También es partidario de la biopsia de las adenopatías supraclaviculares y de la biopsia de Daniels. Desde un punto de vista técnico, la remediastinoscopia ayuda a la realización de la linfadenectomía posterior⁹⁶. Sin embargo, aunque la exploración instrumental del mediastino sería deseable, la realidad es que casi nadie la practica debido a las dificultades que su realización conlleva: las adenopatías presentan una reacción fibrótica e inflamatoria que dificulta su disección, agravada ésta por la mediastinoscopia realizada previamente para la estadificación pretratamiento⁹⁶. Así pues, en general, la evaluación mediastínica homo y/o contralateral se suele realizar mediante TAC.

El factor M debe ser sistemáticamente reevaluado; puede haber remisiones en T y/o N y aparecer metástasis a distancia. La práctica de la TAC craneal y abdominal, la ecografía del suelo supramesocólico y la gammagrafía ósea pueden estar indicadas en función de la

clínica o del tipo histológico del tumor, como en la estadificación pretratamiento, o bien de forma sistemática. En nuestra opinión, con vista a la seguridad de realizar cirugía completa, consideramos que estas exploraciones se deben realizar sistemáticamente, por lo menos hasta que se tenga una experiencia contrastada con esta modalidad de tratamiento.

El EG y la situación funcional pulmonar también deben ser valorados en este momento. Aunque inicialmente los pacientes que van a ser sometidos a terapéutica de inducción deben ser teóricamente operables, la toxicidad de los fármacos utilizados, potenciados por la posible asociación de la radioterapia⁹⁶, puede influir tanto sobre el EG, casi siempre de forma transitoria, como sobre la función. A este respecto, es necesaria, a la vez que las determinaciones habituales (capacidad vital forzada [FVC], volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁], FEV₁/FVC y FEV_{1pp} [FEV₁ previsto postoperatorio]), la práctica sistemática de los tests de difusión, habida cuenta de su sensibilidad para determinar la toxicidad pulmonar posquimioterapia.

En función de lo expuesto, consideramos que no se puede aconsejar un esquema de reestadificación tras la quimio o la quimiorradioterapia, ya que, inevitablemente, estaría sujeto a continuos cambios. En estos momentos, existe consenso⁹³ para que la terapéutica de inducción en el estadio IIIA, N₂ se realice a través de estudios en fase III o aprovechando la información por éstos aportada y, a este respecto, existen en la actualidad varios trabajos tanto internacionales como nacionales.

Clasificación patológica

La clasificación patológica tiene como objetivos valorar los resultados, facilitar el intercambio de información y, fundamentalmente, evaluar la supervivencia.

Esto exige la clasificación más exacta posible de los factores T, N y M tras la cirugía. En general, el factor M en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía de exéresis, salvo casos excepcionales (estadios IV quirúrgicos), es M₀, y en esta situación, M_{0c} se acepta como M_{0p}, sistemáticamente. En cambio, los factores T y N podemos y debemos clasificarlos quirúrgicamente lo más correctamente posible. La calificación de estos factores exige desde un punto de vista metodológico dos requisitos: a) resección completa del tumor con la posible extensión extraparenquimatosa correspondiente en caso de afectación T₃ o T₄, y b) evaluación ganglionar. El abordaje mediastínico para la exéresis de los grupos adenopáticos, estén invadidos o no, es obligado y, por tanto, no debe ser considerado criterio de cirugía extendida como se venía haciendo.

Resección tumoral (evaluación del factor T)

Su amplitud va a venir determinada, desde un punto de vista oncológico, por su localización y extensión locoregional. La exéresis, para ser oncológicamente aceptable, debe ser anatómica y a distancia de la lesión tumoral. La sección del bronquio debe pasar por lo menos a 1 cm del tumor y cualquier zona parenquimatosa

o vascular próxima a la lesión debe ser analizada histopatológicamente.

Los aspectos que van a definir el factor T, de acuerdo a la clasificación TNM, serán: tamaño y localización tumoral, situación tumoral endobronquial, afectación de la pleura visceral, existencia de nódulos tumorales en el mismo o distintos lóbulos del pulmón ipsilateral, extensión a estructuras extrapulmonares y otros aspectos no tumorales del parénquima.

Recientemente, la Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (ADAPS)⁹⁷ ha recomendado la valoración sistemática de la invasión angiolinfática y perineural. En estos momentos, este posible factor anatómico no es considerado para la calificación del factor T, pero no hay duda de que en un futuro próximo influirá en dicha calificación.

Evaluación ganglionar (evaluación del factor N)

La extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos ocurre aproximadamente en el 50% de los casos intervenidos^{98,99} y casi nunca esta afectación es por contigüidad, sino que corresponde a verdaderas metástasis ganglionares.

La afectación linfática puede estar circunscrita a los ganglios intrapulmonares –interlobares, lobares, segmentarios y subsegmentarios–, en cuyo caso la afectación ganglionar sería N₁, a los ganglios mediastínicos homolaterales (afectación N₂) o a los linfáticos contralaterales o supraclaviculares (N₃).

Por otro lado, pese a que determinadas situaciones, en función del tipo histológico, el tamaño tumoral, la localización, etc., son más susceptibles de presentar afectación mediastínica que otras^{100,101}, no existe en la actualidad ningún dato que nos asegure la existencia o no de afectación ganglionar. De la misma forma, tampoco el tamaño ni el aspecto macroscópico de las adenopatías nos permiten asegurar o descartar su infiltración. Es pues obligatoria, desde un punto de vista oncológico, la práctica sistemática de esta evaluación ganglionar que debe comprender los ganglios intra y broncopulmonares y los mediastínicos.

Adenopatías intrapulmonares. Intrapulmonariamente, la práctica de una neumonectomía conlleva la exéresis de los ganglios intra y broncopulmonares. En resecciones menores a la neumonectomía, es obligada la exéresis de los ganglios intercisurales (situados a lo largo del eje vascular arterial), de los ganglios interlobares (localizados en los pedículos del lóbulo –lóbulos en el lado derecho– vecino) y de los hiliares (en la zona de los elementos broncovasculares del hilio). La pleura mediastínica es el elemento limitador de este grupo ganglionar. En resecciones segmentarias, también deben extirparse las adenopatías o estaciones intersegmentarias que estén en relación con los territorios segmentarios correspondientes.

Adenopatías mediastínicas. La existencia de enfermedad ganglionar mediastínica ensombrece el pronóstico y, a pesar de las discrepancias existentes¹⁰²⁻¹⁰⁶, se ha demostrado que la supervivencia va a depender en cier-

to modo del número de ganglios y estaciones afectadas, de su localización, así como de su extensión tumoral. Esto hace necesario no sólo saber si existe enfermedad N_2 , sino qué enfermedad N_2 .

Durante estos últimos años, se han estado utilizando dos clasificaciones de adenopatías: la propuesta por Naruke et al¹⁰⁶ y la de la ATS¹⁰⁷, que, aunque son muy semejantes, presentan ligeras diferencias. En la de Naruke et al, se consideran las adenopatías pre y retrotraqueales, que eran señaladas estación 3. En la clasificación de la ATS, se definían con precisión las estaciones para-traqueales bajas de cada lado, que engloban territorios anatómicos diferentes. También había diferencias importantes en la estación 10: para la ATS, las adenopatías de la estación 10 derecha son traqueobronquiales, y las de la izquierda, peribronquiales; sin embargo, en el mapa de Naruke et al, ambos grupos ganglionares son hiliares. Desde un punto de vista práctico, el mapa adenopático de la ATS presentaba una gran correlación anatomoradiológica con la ventaja añadida que esto suponía para el cirujano, y fue recomendada, a través de su normativa de 1986, por la SEPAR.

Recientemente, ambas clasificaciones adenopáticas, en un intento de homogeneizar la información a través de un único mapa ganglionar, en cierto modo, se han combinado: la nueva clasificación (fig. 1; tabla V) señala los catorce compartimientos o estaciones (9 mediastínicas y 5 hiliares), considera las estaciones 1 y 3 que no eran señaladas en el anterior mapa de la ATS y redefine las estaciones 4 e incluye las 10 como N_1 al considerarlas hiliares. En la actualidad, este mapa adenopático compuesto por Mountain y Dresler¹¹ cuenta con el respaldo científico de la European Respirator Society¹³, la ATS¹³, el AJCC⁹ y la UICC¹² y es, en nuestra opinión, el que debe ser utilizado por nosotros.

Desde un punto de vista técnico, la evaluación del mediastino se puede realizar de diversas formas¹⁰⁸.

1. Biopsia. Se toman fragmentos de una o varias adenopatías, sin intención de hacer un muestreo de todas las estaciones ganglionares. Es evidente que, si la biopsia es negativa, existe la posibilidad de clasificación incorrecta por exploración incompleta. Si la adenopatía no se extirpa, en caso de biopsia positiva, nos encontraríamos ante una cirugía incompleta. Por tanto, este tipo de evaluación sólo se debe considerar en las toracotomías exploradoras.

2. Exéresis de adenopatías. Consiste en la extirpación de adenopatías de una o varias estaciones ganglionares, sin intención de extirparlas todas. Dentro de este apartado, se incluye el muestreo ganglionar que debería obtener, al menos, una adenopatía por cada estación ganglionar mediastínica del lado intervenido.

3. Disección reglada del mediastino. Es la que se realiza con una radicalidad encaminada a extirpar todas las adenopatías en todas las estaciones del mediastino del lado operado, a ser posible en bloque con la grasa circundante, de tal forma que no quede constancia visual ni palpatoria de adenopatías en este lado del mediastino. La técnica a seguir ha sido descrita por varios autores^{98,104,109} con pequeñas diferencias.

4. Disección extendida. Precisa la práctica de una esternotomía media como vía de abordaje complementaria para extirpar adenopatías del mediastino contralateral, una vez realizada la disección reglada del mediastino del lado operado¹⁰⁹. También se puede realizar una esternotomía media como vía de abordaje única, para la exéresis del carcinoma pulmonar y la realización de la disección reglada del mediastino bilateralmente.

La exéresis de adenopatías o el muestreo ganglionar quizá sean las formas más frecuentes de evaluación mediastínica, pero, probablemente, no las mejores. Se ha señalado que el muestreo ganglionar mediastínico puede ser una técnica incompleta y, por lo tanto, dar lugar a errores de estadificación⁵⁶. Goldstraw¹¹⁰ considera más o menos indiferente uno u otro método, ya que quizá responden a puntos de vista diferentes: la resección en bloque como parte del tratamiento del carcinoma broncogénico para unos, el muestreo como elemento de evaluación peroperatoria para otros. Un reciente estudio¹¹¹ señala que la linfadenectomía reglada no es requisito indispensable para la clasificación N_p , pero también refiere que se ha encontrado un significativo incremento de afectación ganglionar a distintos niveles (estaciones) con la linfadenectomía reglada, en comparación con el muestreo, con la correspondiente trascendencia pronóstica que conlleva. No obstante, en cualquier caso, es obligado, como recomienda la UICC⁸, el estudio histopatológico de al menos 6 ganglios hiliares y mediastínicos para poder considerar, en el caso de que sean negativos, un tumor como N_{op} . Por nuestra parte, consideramos que la disección reglada del mediastino es la mejor técnica para asegurar una perfecta estadificación del factor N y permitir, a la vez, la posibilidad de una cirugía completa.

Clasificación de la cirugía

Desde 1986, los cirujanos torácicos españoles venían clasificando la cirugía según la Normativa del Grupo de Trabajo de la SEPAR sobre nomenclatura y clasificación del carcinoma broncogénico¹.

Es evidente que, durante todos estos años, esta normativa ha demostrado su utilidad homogeneizando nuestra actividad quirúrgica y ahorrando la información de la misma. No obstante, existen ciertos problemas que el paso del tiempo ha ido haciendo evidentes. La clasificación que se propuso es prolija y algunos tipos de cirugía, como la citorreductora, ya no se practican. Oncológicamente, algunas definiciones podían inducir a error, como la de cirugía estándar presuntamente curativa. También se consideraba como cirugía extendida la exéresis de las adenopatías mediastínicas. Esta clasificación intentaba conjugar conceptos oncológicos (completa-incompleta) con técnicas quirúrgicas (estándar y extendida), no siempre perfectamente definidas.

Clasificación oncológica

La clasificación oncológica califica una situación que tiene un valor pronóstico de la misma manera que el

TNM_p; es decir, informa sobre la posible supervivencia. Desde este punto de vista, la cirugía puede ser, básicamente, completa o radical, o incompleta. De hecho, la cirugía estará indicada cuando pueda ser completa¹¹² y cada día es más frecuente referirse a los resultados de la cirugía en función de su radicalidad o no. Es, pues, necesario definir las situaciones en las que una cirugía debe ser o no considerada completa. A este respecto, apenas existen referencias que las determinen: desde el punto de vista oncológico, la resección completa debe asegurar que no existe enfermedad residual. Mountain^{113,114} considera que la cirugía debe valorarse como resección aparentemente completa cuando cumple los siguientes requisitos: a) a juicio del cirujano, todo el tejido enfermo conocido ha sido totalmente resecado; b) los márgenes proximales de la resección están microscópicamente libres de tumor y no hay enfermedad intratorácica microscópica, y c) todas las adenopatías regionales intrapulmonares, hiliares y mediastínicas, incluyendo las subcarínicas y superiores a la carina, han sido muestreadas y analizadas anatomopatológicamente y la adenopatía más craneal disecada está libre de tumor. De hecho, en función de esta prudente calificación (aparentemente completa), forma tres grupos de pacientes: con cirugía definitiva curativa, definitiva con alta probabilidad de recidiva y paliativa con enfermedad residual¹¹³.

El GCCB-SEPAR¹⁰⁸ decidió modificar la clasificación de la cirugía en febrero de 1994, desdoblándola en una eminentemente técnica y otra oncológica que adopta, en cierto modo, las definiciones de la Japan Lung Cancer Society y las agrupa en cinco apartados:

1. Cirugía diagnóstica. Su frecuencia es anecdótica. Precisa desconocimiento previo del diagnóstico y ausencia de cualquier tipo de resección con fines terapéuticos.

2. Toracotomía exploradora. Para calificar una cirugía como exploradora, es necesario: conocimiento previo del diagnóstico y ausencia de resección pulmonar con fines terapéuticos por causa oncológica o funcional.

3. Cirugía completa. En su sentido más restrictivo, precisa todas estas condiciones: límites de resección libres de tumor (comprobado microscópicamente), linfadenectomía mediastínica reglada, ausencia de infiltración adenopática periganglionar y adenopatías más distales libres de tumor.

4. Cirugía incompleta. La cirugía se clasificará como incompleta cuando existan alguna de estas circunstancias: márgenes de resección afectadas de tumor, infiltración peritumoral de las adenopatías mediastínicas, biopsia de adenopatías positiva sin exéresis de las mismas y derrame pleural positivo con afectación pleural.

5. Cirugía presuntamente incompleta. Precisa límites de resección libres de tumor y alguna de las circunstancias siguientes: ausencia de linfadenectomía reglada; permanencia local de formaciones ganglionares con biopsia negativa, adenopatías más distales positivas cuando se ha realizado una linfadenectomía reglada y derrame pleural positivo sin afectación pleural tumoral.

Este último grupo de cirugía presuntamente incompleta califica situaciones intermedias entre la cirugía completa e incompleta en función de dos aspectos claramente diferenciados: a) ausencia de datos que permitan determinar una clasificación TNM_p con seguridad y, por tanto, hay posibilidad de cirugía incompleta, como ocurre cuando no se practica una linfadenectomía reglada y/o existe permanencia local de formaciones ganglionares con biopsia negativa, y b) existencia de infiltración de territorios cuya exéresis no permita asegurar ausencia de enfermedad residual, porque la extensión local induzca a sospechar enfermedad extendida subclínica. Esta situación se puede presentar cuando las adenopatías más distales están invadidas.

El derrame pleural maligno sin afectación pleural, como se ha señalado en diversas ocasiones^{115,116}, supone una situación anatomopatológica distinta al más frecuente derrame pleural maligno con afectación pleural, ya que la aparición de citología positiva sin afectación pleural se puede dar por descamación de tumores periféricos, adenopatías o por descamación linfática retrógrada en tumores malignos intraparenquimatosos. Teóricamente, dichas células no tienen capacidad de anidamiento ni de provocar metástasis pleural, de forma semejante a lo que ocurre en el árbol traqueobronquial. La evaluación de la supervivencia permitirá aclarar, independientemente de su consideración respecto al factor T, la licitud y la calificación de la cirugía en estos pacientes.

Por otro lado, recientes estudios^{117,118} señalan la frecuente recidiva locoregional en los pacientes sometidos a resecciones atípicas (*wedge resections*), que parece ser debida a infiltración linfática peritumoral o intersegmentaria. Por este motivo, quizá, este tipo de resecciones deberían ser incluidas como cirugía presuntamente incompleta.

En cualquier caso, el estudio posterior de la supervivencia de los diferentes subgrupos englobados en este apartado de cirugía presuntamente incompleta nos permitirá asistir a modificaciones que maten esta rigurosa clasificación.

Clasificación técnica (quirúrgica)

La clasificación técnica es necesaria porque el tipo de exéresis influye sobre la morbimortalidad, la función y la calidad de vida.

1. Cirugía estándar: comprende las resecciones anatómicas –neumonectomía, bilobectomía, lobectomía y segmentectomía– y la resección en cuña, junto con la linfadenectomía mediastínica.

2. Cirugía extendida: cuando se resecan estructuras extrapulmonares, ya sea total o parcialmente.

Conclusiones

1. Ante la presencia de síntomas o signos de sospecha, la radiografía del tórax es la exploración que nos ayudará a dirigir el resto de pruebas diagnósticas.

2. En tumores centrales, la FB, con todas sus técnicas asociadas, es la exploración que con mayor probabili-

dad nos dará el diagnóstico citohistológico. En los tumores periféricos de tamaño pequeño, no diagnosticados por otros medios, será la punción transparietal con aguja fina la mejor técnica diagnóstica.

3. En el momento actual, no puede recomendarse la determinación sistemática de los marcadores tumorales para la evaluación del CB, aunque éstos pueden ser de ayuda en situaciones o casos concretos.

4. La clasificación TNM sigue siendo el sistema más utilizado para planear el tratamiento y estimar el pronóstico. Aunque se admite que esta clasificación puede verse complementada con otros factores (biológicos, clínicos, etc.), todavía ninguno de éstos puede considerarse estándar y su determinación exige disponer de técnicas complejas o laboriosas.

5. En sentido estricto, la administración de tratamiento de inducción en el carcinoma no microcítico debería realizarse en el seno de ensayos clínicos, que definan, de forma protocolizada, las pruebas complementarias a realizar, antes y después de la inducción, para valorar la respuesta y establecer la indicación quirúrgica. De no ser así, se recomienda que las pruebas que se realicen para la valoración tumoral postinducción tengan el objetivo de poder asegurar, dentro de lo posible, que la resección que se vaya a realizar sea completa.

6. La clasificación patológica es, en vida del paciente, la más precisa. Para poder definirla bien, es importante que tanto el cirujano torácico como el patólogo pongan los medios necesarios para poder valorar correctamente todos aquellos parámetros que definen el factor T y el N. La disección reglada del mediastino es la forma recomendada de disección ganglionar por ser la técnica que con mayor certeza determina el factor N y la que permite clasificar la cirugía como completa o no, en relación a este factor.

7. El nuevo mapa ganglionar propuesto en 1997 reintroduce grupos ganglionares que tienen una ubicación anatómica real y que no se habían considerado en el mapa previamente recomendado. Ha sido aceptado por las principales organizaciones de clasificación tumoral y por las sociedades respiratorias de EE.UU. y de Europa.

8. Se recomienda clasificar la cirugía atendiendo a factores relacionados con la existencia o no de tumor residual y la técnica quirúrgica empleada, ya que los diversos grados de radicalidad tienen implicaciones pronósticas diferentes.

9. Finalmente, se recomienda la utilización de la nueva clasificación TNM (1997), así como el nuevo mapa ganglionar propuesto (1997) para todos los casos diagnosticados a partir del 1 de enero de 1998.

BIBLIOGRAFÍA

- López Encuentra A, León González C, López Mejías J et al. Grupo de Trabajo de SEPAR. Normativa sobre nomenclatura y clasificación del carcinoma broncogénico. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A., 1986.
- Nesbitt JC, Moores DWO. Staging of lung cancer. En: Roth JA, Ruckdeschel JC, Eisenburger TH, editores. Thoracic oncology. Filadelfia: WB Saunders, 1995; 84-103.
- Bearhs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, editores. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer (4.ª ed.). Filadelfia: JB Lippincott Company, 1992; 115-122.
- Hermanek P, Sobin LH, editores. Union Internationale Contre le Cancer. TNM classification of malignant tumours (4.ª ed., 2.ª revisión). Berlín: Springer-Verlag, 1992; 77-80.
- Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, editores. Union Internationale Contre le Cancer. TNM supplement 1993. A commentary on uniform use. Berlín: Springer-Verlag, 1993; 34-36.
- Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, editores. Union Internationale Contre le Cancer. TNM supplement 1993. A commentary on uniform use. Berlín: Springer-Verlag, 1993; 57.
- Rami Porta R, Duque Medina JL, Hernández Hernández JR, López Encuentra A, Sánchez de Cos Escuña J. Grupo de Trabajo SEPAR. Normativa sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A., 1996.
- Sobin LH, Wittekind Ch, editores. UICC International Union Against Cancer: TNM classification of malignant tumours (5.ª ed.). Nueva York: Wiley-Liss, 1997; 91-97.
- Fleming ID, Cooper JS, Henson DE et al, editores. AJCC cancer staging manual (5.ª ed.). Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997; 127-137.
- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997; 111: 1.710-1.717.
- Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997; 111: 1.718-1.723.
- Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind Ch, editores. International Union Against Cancer TNM Atlas (4.ª ed.). Berlín: Springer, 1997; 153-166.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pre-treatment evaluation of non-small-cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 320-332.
- Ginsberg R, Cox J, Green M et al. Staging classification committee. Lung Cancer 1997; 17 (Supl 1): 11-13.
- Rami-Porta R. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Analysis of survival according to the new 1997 stage grouping classification of lung cancer. Lung Cancer 1997; 18 (Supl 1): 106-107.
- Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-SEPAR). Reflections on the revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1998; 113: 1.728-1.729.
- Goldstraw P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. London, October 1996. Lung Cancer 1997; 18: 107-111.
- Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Bronchogenic carcinoma. En: Murray JF, Nadel JA, editores. Textbook of respiratory medicine. Filadelfia: WB Saunders, 1994; 1.528-1.596.
- Spiro SG. Lung tumours. En: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM, editores. Textbook of respiratory medicine. Londres: Baillière Tindall, 1990; 832-879.
- Garcés JM, Guasch Y, Planas J, Broquetas J, Drobnic L. Cáncer de pulmón. Análisis de 122 casos. Med Clin (Barc) 1982; 79: 441-444.
- Karsell PR. Diagnostic tests for lung cancer. Mayo Clin Proc 1993; 68: 288-296.
- García Marrón M, Gallo Martín F, García Muñoz JP, Viejo Bañuelos JL. Estudio de las técnicas de diagnóstico en cien pacientes con carcinoma bronquial. Arch Bronconeumol 1986; 22: 17-23.
- Lyubsky S, Jacobson MJ. Lung cancer. Making the diagnosis. Chest 1991; 100: 511-520.
- Buccheri G, Barberis P, Delfino MS. Diagnostic, morphologic and histopathologic correlates in bronchogenic carcinoma. A review of 1,045 bronchoscopic examinations. Chest 1991; 99: 809-814.
- Romero Candeira S, Padilla Navas I, Jiménez Cruzado L, Pajes Juanola MA, Vilaplana Vilaplana E, Cabezas Jiménez A. Rentabilidad diagnóstica de la broncofibroscopia en el carcinoma bronquial. Rev Clin Esp 1984; 174: 243-246.
- Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. Semin Roentgenol 1990; 25: 12-24.

27. Popp W, Merkle M, Schreiber B, Rauscher H, Ritschka L, Zwick H. How much brushing is enough for the diagnosis of lung tumors. *Cancer* 1992; 70: 2.278-2.280.
28. Popovich J, Kvale PA, Eichenhorn MS, Radke JR, Ohorodnik M, Fine G. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 521-523.
29. Lee ChH, Wang ChH, Lin McH et al. Multiple brushings with immediate Riu's stain via flexible fiberoptic bronchoscopy without fluoroscopic guidance in the diagnosis of peripheral pulmonary tumors. *Thorax* 1995; 50: 18-21.
30. De Gracia J, Bravo C, Miravittles M et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in peripheral lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 649-652.
31. Pirozynsky M. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral, primary lung cancer. *Chest* 1992; 102: 372-374.
32. Marín Pérez A, Xaubet Mir A, Picado Vallés C, Agustí Vidal A. Punción aspirativa transbronquial y lavado broncoalveolar en el diagnóstico del cáncer primitivo del pulmón. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 93-96.
33. Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB, Baldelli S, Zucastosta L, Gussella P. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. Experience with 1,027 consecutive cases. *Chest* 1995; 108: 131-137.
34. Anders CT, Johnson JE, Bush BA, Matthews JI. Transbronchial biopsy without fluoroscopy. *Chest* 1988; 94: 557-560.
35. Zarbo RJ, Fenoglio-Preiser CM. Interinstitutional database for comparison of performance in lung fine-needle aspiration cytology. A College of American Pathologists Q-Probe Study of 5,264 cases with histologic correlation. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 463-470.
36. Salazar A, Westcott JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14: 99-109.
37. Martínez Moragón E, Aparicio Urtasun J, Sanchís Aldás J et al. Fibrobronoscopia en el cáncer de pulmón: relación entre radiología, endoscopia e histología, y rendimiento diagnóstico en una serie de 1.801 casos. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 291-296.
38. Castella J, Hernández Félix S, Puzo C et al. Punción bronquial aspirativa en las neoplasias localizadas en bronquios centrales. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 68-70.
39. Shure D. Transbronchial biopsy and needle aspiration. *Chest* 1989; 95: 1.130-1.138.
40. De Gregorio Ariza MA, Torre Nuez J, Alfonso Agurán ER, Duce García F, Villavieja Atance JL, Bustamante Arias E. Complicaciones y riesgos de la punción aspirativa transtorácica. Estudio en 873 pacientes y revisión de la literatura. *Arch Bronconeumol* 1990; 26: 186-191.
41. Thomas JSJ, Lamb D, Ashcroft T et al. How reliable is the diagnosis of lung cancer using small biopsy specimens? Report of a UKCCCR Lung Cancer Working Party. *Thorax* 1993; 48: 1.135-1.139.
42. Kanters SDJM, Lammers JWW, Voest EE. Molecular and biological factors in the prognosis of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1995; 8: 1.389-1.397.
43. Johnson BE. Biologic and molecular prognostic factors. Impact on treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1995; 107 (Supl): 287-290.
44. Smit EF, Groen HJM, Splinter TAW, Ebels T, Postmou PE. New prognostic factors in resectable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1996; 51: 638-646.
45. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. *Eur Respir J* 1994; 7: 186-197.
46. Hernández Hernández JR. Importancia y significado pronóstico de los marcadores tumorales en neumología. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 485-487.
47. Rastel D, Ramaoli A, Cornillie F, Thirion B. CYFRA 21-1, a sensitive and specific new tumour marker for squamous cell lung cancer. Report of the First European Multicentre Evaluation. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 601-606.
48. Muraki M, Tohda Y, Iwanaga T, Uejima H, Nagasaka Y, Nakajima S. Assessment of serum Cyfra 21-1 in lung cancer. *Cancer* 1996; 77: 1.274-1.277.
49. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 1994; 7: 1.350-1.364.
50. Ledermann JA. Serum neurone-specific enolase and other neuroendocrine markers in lung cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30: 574-576.
51. Sánchez de Cos J, Masa F, Disdier C et al. Utilidad de la enolasa neuroespecífica sérica en el manejo clínico del carcinoma microcítico de pulmón. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 375-380.
52. Smart ChR. Annual screening using chest X-ray examination for the diagnosis of lung cancer. *Cancer* 1993; 72: 2.295-2.298.
53. Strauss GM. Measuring effectiveness of lung cancer screening. *Chest* 1997; 112 (Supl): 216-228.
54. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89 (Supl): 224-233.
55. López Encuentra A. Clasificación anatómica del tumor y clasificación clínica del paciente. Decisiones individualizadas en situación clínica desfavorable. Ponencia "Abordaje multidisciplinario del tratamiento del carcinoma broncogénico". Lisboa: Primer Congreso Luso-Español de Neumología, 1989.
56. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 466-472.
57. Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH. Prognostic factors in cancer. Berlín: Springer-Verlag, 1995.
58. Mountain CF. Lung cancer staging classification. *Clin Chest Med* 1993; 14: 43-51.
59. Scaglioti GV. Symptoms and signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 1995; 1: 91-136.
60. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. User's guides to the medical literature III. How to use an article about a diagnostic test A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1994; 271: 389-391.
61. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. User's guides to the medical literature III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 703-707.
62. Société de Pneumologie de Langue Française. Bilan d'extension pré-thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules. *Rev Pneumol Clin* 1992; 48: 35-50.
63. Goldstraw P, Rocmans P, Bael D et al. Pretreatment minimal staging for non-small cell lung cancer: an updated consensus report. *Lung Cancer* 1994; 11 (Supl 3): 1-4.
64. López Encuentra A, Linares Asensio MJ. Carcinoma broncogénico. En: Martín Escribano P, López Encuentra A, editores. Pautas de práctica clínica en neumología. Madrid: IDEPSA, 1996; 177-185.
65. Durán Cantolla J, Pagola Hernández MA, Agüero Balbín R et al. Papel de la tomografía computarizada de tórax en la definición de la extensión anatómica en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 23-28.
66. White PG, Adams H, Crane MD, Butchart EG. Preoperative staging of carcinoma of the bronchus: can computed tomographic scanning reliably identify stage III tumours? *Thorax* 1994; 49: 951-957.
67. Herman SJ, Winton TL, Weisbrod GL, Towers MJ, Mentzer SJ. Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs. *Radiology* 1994; 190: 841-846.
68. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 37-42.
69. Chin R, Ward R, Keyes JW et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2.090-2.096.
70. Sazon DAD, Santiago SM, Hoo GWS et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 417-421.
71. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, López Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97: 1.052-1.058.
72. Michel F, Soler M, Imhof E, Peruchoud AP. Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope bone scanning. *Thorax* 1991; 46: 469-473.
73. Márquez Pérez FL, Martínez Cruz R, López Encuentra A, Gómez Embuena A. Valor de los datos clínicos en la predicción de metástasis óseas estudiadas por rastreo óseo isotópico en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 320-323.

74. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994; 106: 1.025-1.029.
75. Cole FH, Thomas JE, Wilcox AB, Halford HH. Cerebral imaging in the asymptomatic preoperative bronchogenic carcinoma patient: is it worthwhile? *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 838-840.
76. Colice GL, Birkmeyer JD, Black WC, Littenberg B, Silvestri GA. Cost-effectiveness of head CT in patients with lung cancer without clinical evidence of metastases. *Chest* 1995; 108: 1.264-1.271.
77. Silvestri GA, Lenz JE, Harper SN, Morse RA, Colice GL. The relationship of clinical findings to CT scan evidence of adrenal gland metastases in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1992; 102: 1.748-1.751.
78. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994; 49: 14-19.
79. Muers MF. Preoperative screening for metastases in lung cancer. *Thorax* 1994; 49: 1-2.
80. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 225-230.
81. Chauvin F, Trillet V, Court-Fortune I et al. Pretreatment staging evaluation in small cell lung carcinoma. A new approach to medical decision making. *Chest* 1992; 102: 497-502.
82. Richardson GE, Venzon DJ, Phelps R et al. Application of an algorithm for staging small-cell cancer can save one third of the initial evaluation costs. *Arch Intern Med* 1993; 153: 329-337.
83. Bravo JL, Alix A, Mañes N, García JM. Quimioterapia inductora y cirugía en el tratamiento del carcinoma broncogénico IIIA. En: Actualizaciones SEPAR. Barcelona: JR Prous, editores, 1995; 12: 236-253.
84. Pujol JL, Daurés JP, Godard P, Michel FB. La chimiothérapie néo-adjuvante des cancers nogn à petites cellules des bronches localement avancés. *Rev Pneumol Clin* 1994; 50: 147-154.
85. Ginsberg RJ. Neoadjuvant (induction) treatment for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 12 (Supl 2): 33-40.
86. Martini N, Kris MG, Gralla RJ et al. The effects of preoperative chemotherapy on the resectability of non small cell lung carcinoma with mediastinal lymph node metastases. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 370-379.
87. Ginsberg RJ. Multimodality therapy for stage III N2 lung cancer. An overview. *Chest* 1993; 103 (Supl): 356-359.
88. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 20: 153-158.
89. Roth JA, Fosella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA NSCLC. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-680.
90. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ et al and Southwest Oncology Group. Neoadjuvant therapy: a novel and effective treatment for stage IIIB non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 290-295.
91. Green MR, Ginsberg R, Ardizzone A et al. Induction therapy for stage III NSCLC: a consensus report. *Lung Cancer* 1994; 11 (Supl 3): 9-10.
92. Raut Y, Huu N, Barra JA et al. Association chimiothérapie et chirurgie dans le traitement du carcinome bronchique épidermoïde. *Ann Chir: Chir Thorac Cardiovasc* 1985; 39: 141-146.
93. Green M, Brodin O, Choi N et al. Pre-operative and post-operative treatments in stage III NSCLC. *Lung Cancer* 1994; 10 (Supl 1): 15-17.
94. Pujol JI, Parrat E, Lehmann M et al. Lung cancer chemotherapy. Response-survival relationship depends on the method of chest tumor response evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 243-249.
95. Ginsberg RJ. Surgical resection in neoadjuvant protocols. En: *Lung Cancer Study Group. Organisation et estructure.*
96. Ginsberg RJ. Surgical considerations after preoperative treatment. *Lung Cancer* 1994; 10 (Supl 1): 213-217.
97. Myers JI, Askin FB, Yousem SA. Recommendations for the reporting of resected primary lung carcinomas. *Hum Pathol* 1995; 26: 937-939.
98. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 1.037-1.049.
99. Libshitz HI, McKenna RJ, Mountain CF. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1986; 91: 53-56.
100. Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M, Iwa T. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastases in lung cancer. *Chest* 1990; 97: 1.059-1.065.
101. Ichinose Y, Yano T, Yocoyama H, Inoue T, Asoh H, Katsuda Y. The correlation between tumor size and lymphatic vessel invasion in resected peripheral stage I non small lung cancer. A potential risk of limited resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 684-686.
102. Martini N. Surgical treatment of non-small cell lung cancer by stage. *Semin Surg Oncol* 1990; 6: 248-254.
103. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R et al. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 603-610.
104. Schirren PF, Cuénoud H, Bülzebruck S et al. Chirurgie du carcinome bronchique avec envahissement nodulaire médiastinal. *Ann Chir Thorac Cardiovasc* 1994; 48: 852-861.
105. Mountain CF. Expanded possibilities for surgical treatment of lung cancer. *Chest* 1990; 97: 1.045-1.047.
106. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 832-839.
107. American Thoracic Society. Clinical staging primary lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 1-6.
108. Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico-SEPAR. Hoja de recogida de datos inicial, 1995.
109. Naruke T. Mediastinal lymph node dissection. En: Shields TW, editor. *General thoracic surgery* (4.ª ed., Vol. 1). Baltimore: Williams & Wilkins; 1994; 469-480.
110. Goldstraw P. The practice of cardiothoracic surgeons in the perioperative staging of non-small cell lung cancer. *Thorax* 1992; 47: 1-2.
111. Izbicki JR, Passlick B, Karg O et al. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 209-214.
112. Riquet M, Saab M. Techniques et indications chirurgicales dans le cancer bronchique. En: *Encycl Med Chir. Editions Techniques EMC* 1993; Pneumologie 6-002-L-20, Cancerologie 60-6-250-A-10.
113. Mountain CF. Biologic, physiologic and technical determinants in surgical therapy for lung cancer. En: Strauss MJ, editor. *Lung cancer. Clinical diagnosis and treatment* (2.ª ed.). Nueva York. Grune & Stratton, 1983; 245-260.
114. Mountain CF, Lukerman JM, Hammar SP et al. LSCG Pathology Committee. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol* 1987; 35: 147-156.
115. Cantó A, Martorell M, Arnau A et al. Significado del cáncer broncopulmonar que se acompaña de un derrame pleural homolateral. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 254-258.
116. Cantó A. Derrame pleural asociado a cáncer de pulmón. Problemática de su clasificación según las categorías TNM. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 115-117.
117. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1.087-1.094.
118. Lung Cancer Study Group (prepared by Ginsberg RJ, Rubinstein LV). Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T₁N₀ non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-623.