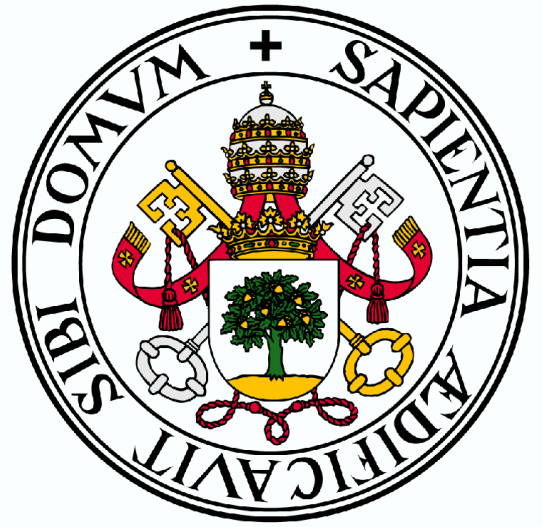


*Evaluación
de la
extensión
ganglionar
mediastínica en el
cáncer de pulmón*



Autora: Marta de Dios García

Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

Tutor: Dr. M. García-Yuste

Cotutor: Dr. J.M. Matilla González

Servicio de Cirugía Torácica HCUV

Resumen:

En este trabajo, realizado sobre una muestra de 400 pacientes afectos de cáncer de pulmón y tratados quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía Torácica del HCUV en el periodo 2012-2015, se ha elaborado un estudio de 17 pacientes diagnosticados inicialmente de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IIIA, en los que tras tratamiento con quimioterapia de inducción o neoadyuvancia fue realizada una evaluación del grado de regresión tumoral a fin de determinar su consecución y la posibilidad de rescate para tratamiento quirúrgico.

Previo a la exposición del trabajo, se da respuesta a distintas cuestiones básicas acerca del cáncer de pulmón. Se expone de forma breve y a modo de introducción, el diagnóstico y las técnicas de estadificación del cáncer del pulmón con un algoritmo resumen, los distintos estadios y la indicación terapéutica de acuerdo con los mismos. Se analizan los criterios de resecabilidad y operabilidad y finalmente se valoran los resultados del estudio realizado en el servicio de Cirugía Torácica del HCUV.

1. Introducción:

a. Epidemiología:

El cáncer de pulmón es actualmente una de las neoplasias más frecuentes en el mundo y su incidencia aumenta progresivamente, no solo por la mayor incidencia en mujeres sino por nuevos factores ambientales de riesgo. Es la primera causa de muerte en el varón en países industrializados.

Suelen ser tumores cuyas manifestaciones clínicas no se hacen evidentes hasta estadios avanzados, lo que les confiere gran agresividad y que tanto el pronóstico como la supervivencia global no sean muy esperanzadores. Sin embargo, debido a las nuevas técnicas diagnósticas y al abordaje multidisciplinar las tasas de supervivencia están mejorando incluso en estadios considerados como avanzados y de gran afectación ganglionar mediastínica.

b. Etiología:

El cáncer de pulmón es el resultado de múltiples alteraciones genéticas llevadas a cabo por la acción carcinogénica de numerosos agentes, el más importante de ellos es el tabaco, que se incluye dentro del grupo de factores de riesgo ambientales. Existe un grupo especialmente susceptible a padecer cáncer de pulmón y son aquellos trabajadores relacionados con la manipulación de asbesto o amianto y radón.

c. Diagnóstico y técnicas de estadificación del cáncer de pulmón:

Ante la sospecha clínica de cáncer de pulmón (tos y expectoración de aproximadamente 3 meses de evolución y dolor torácico en la mayoría de los casos) la primera prueba que debemos solicitar es una radiografía de tórax, en la que podremos observar ensanchamiento hiliar, derrame pleural y atelectasia.

La siguiente prueba a realizar para el estudio de la extensión tumoral intratorácica es la TAC, considerándose adenopatías sospechosas de malignidad aquellas que tenga > 1 cm en su diámetro mayor, aunque actualmente se está valorando la petición directa de un PET-TAC por la posibilidad de ver con mayor exactitud lesiones de menor tamaño, siendo patológica una captación con un SUV max 2,5.

- RX tórax.
- TAC.
- TAC-PET.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante una serie de pruebas que nos permiten analizar las características histológicas de las adenopatías y de la propia masa tumoral.

- Citología de esputo.
- Broncoscopia: pudiendo realizar mediante esta técnica un broncoaspirado (BAS), cepillado bronquial y biopsia bronquial (en caso de tumores centrales) o transbronquial (en caso de tumores periféricos).
- Punción transtorácica o transparietal en caso de tumores periféricos.

- Ecografía: ambas técnicas permiten la obtención de biopsias de ganglios cercanos a la tráquea, bronquios y esófago. Ambas técnicas han demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad.
 - o EBUS (ecobroncoscopia).
 - o EUS (eco-esofagoscopia).
- Exploración quirúrgica: se realizan siempre y cuando los resultados del UES/EBUS sean negativos y las adenopatías tengan un tamaño menor a un 1cm.
 - o Videomediastinoscopia: ganglios paratraqueales y subcarinales correspondientes a las estaciones ganglionares 1, 2, 4 y 7.
 - o Videotoracoscopia: ganglios aortopulmonares, paratraqueales derechos y del ligamento pulmonar.
 - o Mediastinotomía: ganglios preaórticos y ventana aortopulmonar.

En cuanto al estudio de extensión extratorácico las pruebas que debemos realizar son:

- RM: en caso de presentar adenopatías en la región subcarinal y/o ventana aortopulmonar, afectación de la vena cava superior, arterias pulmonares y corazón y para la evaluación de tumores apicales como el de Pancoast.
- Gammagrafía ósea: indicada en caso de dolores óseos u otros datos indicativos de metástasis óseas.
- TAC craneal: en caso de que exista clínica neurológica o se trate de un tumor microcítico de pulmón.

En el caso concreto que nos ocupa este trabajo, una vez finalizado el estudio completo del cáncer de pulmón y etiquetado de estadio IIIA, el paciente recibirá varios ciclos de radioquimioterapia de inducción y será sometido a una nueva re-estadificación a las 4-6 semanas para determinar la regresión del estadio tumoral y valorar la posibilidad de rescate quirúrgico.

La re-estadificación no consiste en la realización de una nueva videomediastinoscopia, pues tanto la inexactitud de los resultados como el

riesgo quirúrgicos no son asumibles y disponemos de mejores técnicas diagnósticas post-tratamiento de inducción. La mejor técnica, aunque no disponible en todos los hospitales, es la realización de UES-FNA. En caso de que no se disponga, la combinación de TAC/FDG-PET es el método diagnóstico de elección post-inducción. La disminución de SUV máximo del tumor primitivo es un buen índice predictivo de cambio en la afectación ganglionar.

En resumidas cuentas y a modo de esquema expongo el siguiente algoritmo:

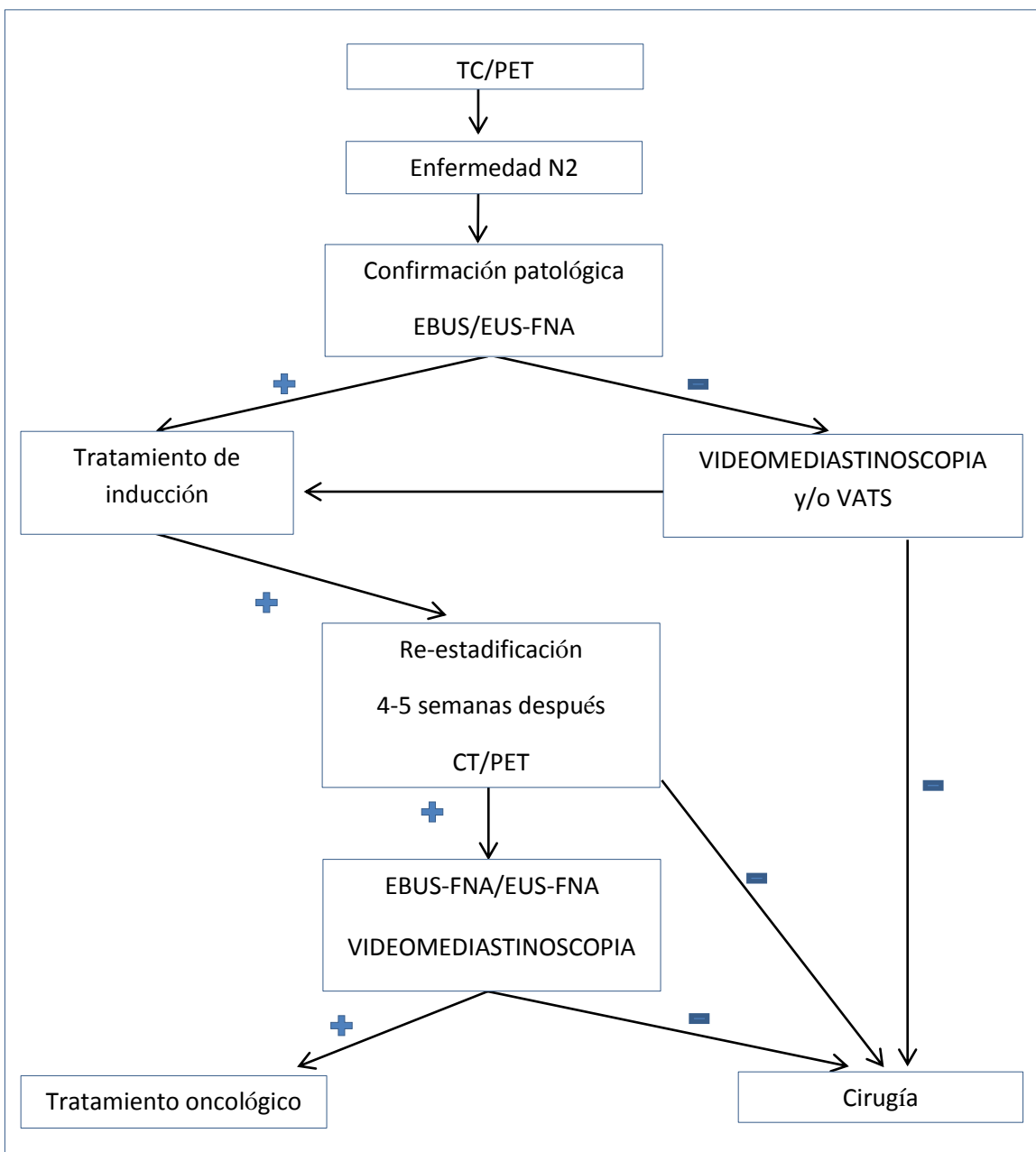


Figura 1 .Algoritmo de estadificación y re-estadificación ganglionar mediastínica en C.PCNP

d. Estadificación del cáncer de pulmón no microcítico (CCNP):

- **TNM:**

- T (Tumor):

- T0: no hay evidencia de tumor a distancia.
- Tx: existencia de células tumorales en el esputo o lavado alveolar sin que el tumor sea visible por imagen ni por fibroscopia.
- Tis: tumor in situ.
- T1: tumor ≤ 3 cm diámetro mayor rodeado de parénquima o pleura visceral, sin evidencia de invasión más allá del bronquio lobar.
 - T1a: ≤ 2 cm.
 - T1b: > 2 cm y ≤ 3 cm.
- T2: cualquiera de estas dos características:
 - Tumor ≥ 3 cm y ≤ 7 cm.
 - T2a: >3 cm y ≤ 5 cm.
 - T2b: > 5 cm y ≤ 7 cm.
 - Cualquier tamaño si produce:
 - Invasión de pleura visceral, sin invasión de la parietal.
 - Atelectasia y/o neumonitis postobstrucitiva lobar o bilobar.
 - Invasión del bronquio principal a más de 2 cm de la carina.
- T3: > 7 cm.
 - Cualquier tamaño con invasión de la pleura parietal y por tanto:
 - Pared torácica (típico del tumor de Pancoast) y diafragma.
 - Pleura mediastínica.
 - Pericardio parietal
 - Nervio frénico.

- Invasión del bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, pero sin afectación de esta.
 - Tumor asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón.
 - Nódulos múltiples en un mismo lóbulo pulmonar.
 - T4: cualquiera tamaño con afectación del mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales o carina. Presencia de nódulo/s tumorales en distintos lóbulos ipsilaterales. Afectación del nervio recurrente y presencia del síndrome de la vena cava superior.
- N (Ganglios):
 - N0: no hay afectación ganglionar.
 - Nx: los ganglios regionales no pueden ser evaluados.
 - N1: afectación de los ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales.
 - N2: afectación de los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.
 - N3: afectación de ganglios hiliares o mediastínicos contralaterales, escalenos o supracaviculares (ipsi o contralaterales). Contraindicación absoluta de cirugía.
- M (Metástasis):
 - M0: ausencia de metástasis.
 - Mx: no se puede valorar la presencia de metástasis.
 - M1: enfermedad metastásica:
 - M1a: metástasis intratorácica, definida por nódulos pulmonares contralaterales, derrame pleural o implantes pleurales.
 - M1b: metástasis a distancia, extratorácica.

A continuación se muestra una tabla explicativa con los posibles estadios para el cáncer de pulmón en función del tamaño del tumor, de la existencia o no de ganglios linfáticos afectados y de su localización y la presencia de metástasis:

TNM	T1		T2		T3	T4
	a	b	a	b		
N0	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	
N1	IIA		IIB			
N2	IIIB					
N3						
M	a	IV				
	b					

Tabla I. Clasificación TNM

e. Cirugía en el cáncer de pulmón:

La mejor opción terapéutica en el cáncer de pulmón, especialmente En el CPCNP, es la exéresis quirúrgica, pero para poder realizar la cirugía debemos de confirmar su reseccabilidad y operabilidad.

- **Resecabilidad:**

Es la posibilidad de conseguir una extirpación completa. Depende de las características del tumor, es decir, de la extensión y localización:

- Irreseccables:
 - o CNCP IV (excepto M1a pulmonar contralateral única y M1b cerebral única).
 - o CNCP IIIb y IIIa-T4.
 - o Carcinoma microcítico estadio > I.

- **Operabilidad:**

Define el riesgo de mortalidad perioperatoria y no la tolerancia funcional tras la cirugía. Así la operabilidad depende de las características del paciente. El principal criterio de operabilidad es el FEV1.

- Operable: FEV1 > 2 L o > 80% del teórico.
- Intermedio: FEV1 = 1-2 L o 60-80% del teórico. Se debe calcular el FEV1 postoperatorio predicho a través de una gammagrafía de perfusión: si < 0,8 L o < 30% del teórico el paciente es inoperable.
- Inoperable:

- FEV1 < 1 L o < 60% del teórico. En casos dudosos se realiza una prueba broncodilatadora y si se hace > 1 L o > 60% se debe calcular el FEV1 posoperatorio predicho.
- DLCO < 60% del teórico.
- CV <45% del teórico irreversible.
- PaCO2 > 45 mmHg irreversible.
- HTP severa.
- Prueba de esfuerzo con consumo máximo de O2 < 15 ml/kg/min.
- IAM en los 3 meses previos.
- Arritmia ventricular no controlable.
- Enfermedades asociadas graves e incontrolables.
- Mas estado clínico (Karnofsky ≤ 40%).

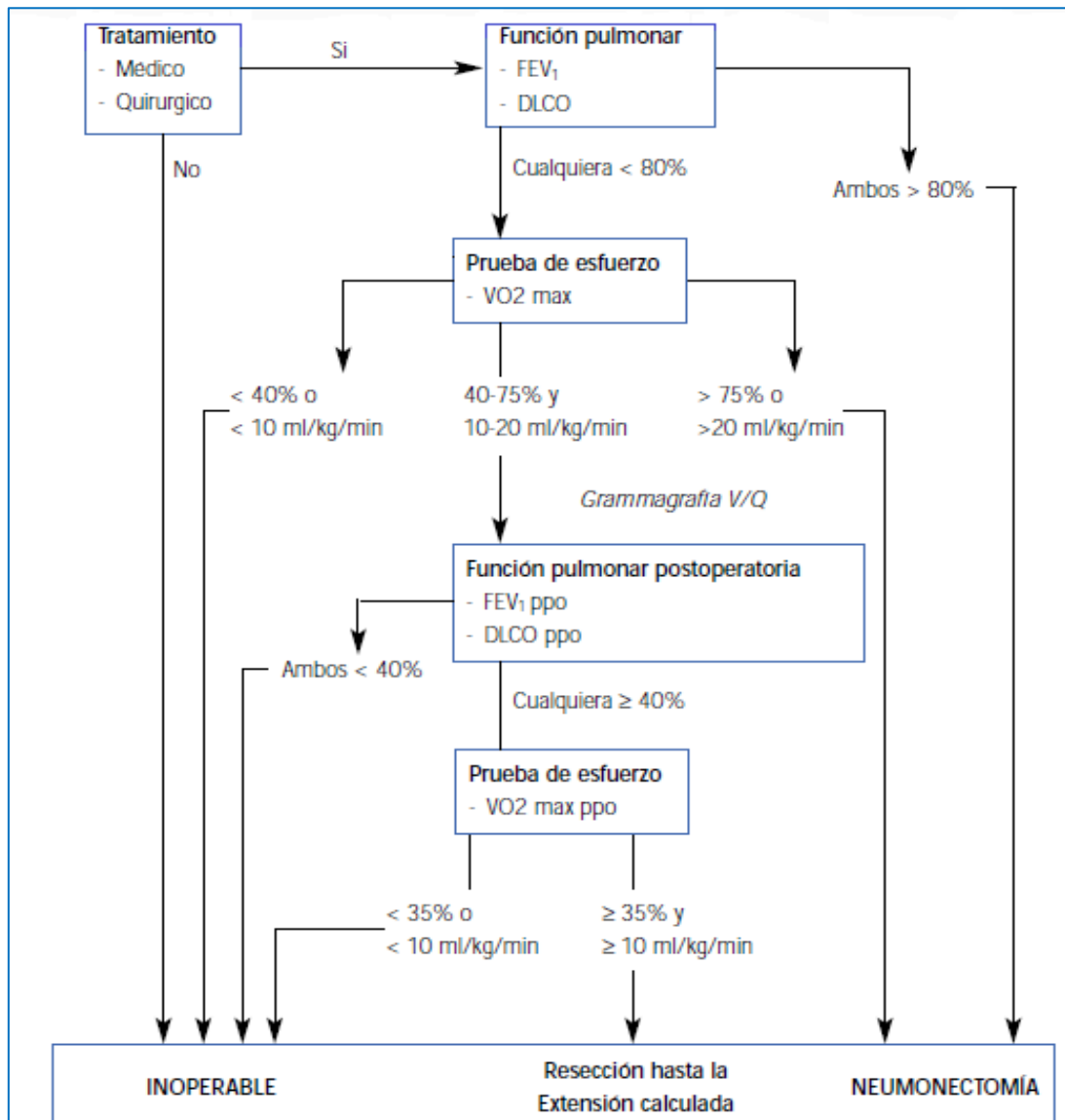


Figura 2. Algoritmo de Bolliger y Perruchoud

f. Tratamiento del carcinoma no microcítico de pulmón:

- **Carcinoma in situ:**

- Resección conservadora.

- **Estadios I-IIIa:**

Son en general estadios candidatos a cirugía curativa, pero la extensión de la resección dependerá de la localización del tumor, siendo lo más habitual la lobectomía, pero en ocasiones es necesaria la realización de una bilobectomía e incluso una neumonectomía. Otras veces se opta por ser más conservadores y realizar una segmentectomía.

- Estadio I:
 - Cirugía sin QT.
 - Ia: QT contraindicada.
 - Ib: la adición de QT podría considerarse en casos.
- Estadio II:
 - Cirugía + QT adyuvante postoperatoria. Hay casos seleccionados en los que se realiza cirugía aislada.
- Estadio IIIa- T3N1:
 - QT neoadyuvante + cirugía. La QT mejora las posibilidades de remisión completa y aumenta la supervivencia, pero no debe de retrasar la cirugía, por lo que a veces o no se administra o se administra postoperatoriamente.
- Estadio IIIa-N2:
 - QT neoadyuvante. En caso en que el estadio N baje a 0 se realiza cirugía posteriormente.
- Estadio IIIa-T4 por nódulos múltiples ipsilaterales:
 - QT neoadyuvante + cirugía con intención curativa.
- Estadio IIIa-T4 por afectación mediastínica:
 - Paliativo: QT + RT.

- **Estadios IIIb-IV:**

Son estadios no resecables.

- QT.

- **Estadio IV:**

Depende de la localización de la M1, si es M1a y M1b única es posible intentar la resección del tumor.

2. Exposición del estudio realizado en HCUV:

a. Introducción:

El tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón en estadio IIIA (T1N2, T2N2, T3N1-2, T4N0-1) es controvertido. Estudios recientes han demostrado que pacientes diagnosticados de este estadio y sometidos a quimioterapia de inducción o neoadyuvante tienen mayor probabilidad de erradicación de las micrometástasis, aumenta la posibilidad de resecabilidad y además permite conocer la respuesta histológica del tumor frente al tratamiento quimioterápico, es decir, posibilita estimar el porcentaje del tejido tumoral residual en relación con el lecho del tumor macroscópicamente. De tal manera que podemos hacer una relación directa entre los pacientes con CPCNP tras neoadyuvancia y cirugía y el grado de regresión tumoral, siendo este un factor predictivo de supervivencia.

Los diferentes grados de regresión tumoral son:

- Grado I: no hay respuesta o esta solo es espontánea.
- Grado II: respuesta incompleta:
 - o IIa: más de 10% de tumor viable.
 - o IIb: menos de 10% tumor viable.
- Grado III: respuesta completa.

Grado I	Grado II		Grado III
	A	B	
No respuesta	> 10% tumor viable	< 10% tumor viable	Respuesta completa

Tabla II. Grados de regresión tumoral anatomopatológicos.

Un minucioso estudio de la afectación ganglionar resulta imprescindible para la correcta estadificación de estos pacientes, siendo en el caso del estudio que nos ocupa esencial la determinación N2 en pacientes con estadio IIIA. En función de los resultados podremos programar qué tratamiento será el adecuado en cada caso concreto, preservando siempre una buena calidad de vida para el paciente, pero ofreciéndole todos los recursos hospitalarios a nuestro alcance para aumentar la supervivencia.

La mayor parte de pacientes en estadio IIIA, salvo patologías de base que contraindiquen tratamiento quimioterápico o criterios de inoperabilidad, son sometidos a tratamiento oncológico de inducción intentando convertirlos en pacientes potencialmente subsidiarios de resección pulmonar, pudiendo ser necesario en algunos de ellos un tratamiento coadyuvante posterior. Es de suma importancia realizar una estadificación y re-estadificación con todos los medios de los que dispongamos. Actualmente la técnica de elección es la realización de un PET-TAC y electivamente evaluación de la respuesta oncológica a nivel mediastínico mediante EBUS-EUS/Videomediastinoscopia.

b. Pacientes y métodos:

Se estudiaron 17 pacientes (ver Tabla V) con CPCNP estadio IIIA-N2, cuya edad comprendía entre los 52 y 77 años de edad, teniendo como factor común el tabaco, pues o bien todos ellos habían sido fumadores o seguían siéndolo. De estos 17 pacientes solo 2 eran del sexo femenino. En cuanto al tipo histológico de tumor 11 correspondían a extirpe epidermoide o escamoso y los 6 restantes correspondían a adenocarcinoma.

Los parámetros utilizados para realizar el estudio fueron la edad del paciente, el sexo, si eran o son fumadores, el tipo histológico del cáncer del que fueron diagnosticados e hice una subdivisión de parámetros en función de las pruebas y resultados obtenidos pre y post-inducción. Dentro de los parámetros de pre-inducción se incluyen las pruebas relacionadas con la estadificación tumoral: TAC/PET, EBUS/EUS y videomediastinoscopia, la TNM y el estadio y las pruebas de función respiratoria: FEV1 (%), DLCO (%). En cuanto a la fase de post-inducción los parámetros seleccionados son la TNM

radiológica (generalmente con TAC) y quirúrgica, el estadio tumoral, las pruebas funcionales respiratorias tomando el valor postoperatorio predicho, el tipo de cirugía realizada, la recidiva y la tasa de supervivencia.

c. Resultados:

Una vez finalizado el tratamiento oncológico de inducción es necesario realizar la re-estadificación mediastínica para comprobar la regresión o no de la afectación ganglionar, y objetivar si la resección pulmonar puede ser llevada a cabo.

En la siguiente tabla se exponen los datos correspondientes a los 17 pacientes tratados con inducción en este estudio. En ella se muestra el TNM patológico de preinducción y el patológico postinducción.

El estadio patológico pretratamiento de inducción, correspondía en todos ellos con el IIIA. La variabilidad de respuesta al tratamiento oncológico de inducción, motiva el que realizada la re-estadificación obtengamos estadios definitivo diferentes entre los pacientes. De este modo, podemos afirmar que en 6 pacientes su estadio patológico regresó al estadio IA, en 3 al IIA, en 6 al IB y en los 2 restantes al IIB. En cuanto al parámetro R, este mide el índice de resección quirúrgica, siendo R0 una resección completa del tumor con márgenes libres confirmados anatomopatológicamente, R1 resección incompleta con bordes afectados microscópicamente y R2 resección incompleta con restos macroscópicos visibles en campo quirúrgico.

Pacientes	Pre-inducción		Post-inducción		
	TNMc	Estadio	TNMp	Estadio	R
1	T4N0-3Mx	IIIA	T2bN0M0	IIB	1
2	T1a-3N2M0	IIIA	T1aN0Mx	IA	1
3	T3N1M0	IIIA	T2bN0M0	IB	1
4	T2bN0M1b	IIIA	T1bN0M0	IA	0

5	T1bN1Mx	IIIA	T1aN0Mx	IA	0
6	T4N1Mx	IIIA	T2aN0Mx	IB	0
7	T2bN2M0	IIIA	T2bN1Mx	IIB	0
8	T3N2Mx	IIIA	T1aN0Mx	IA	1
9	T2aN0M1	IIIA	T2aN0M0	IB	0
10	T3N1Mx	IIIA	T2bN0Mx	IIA	0
11	T3N2M0	IIIA	T2aN1Mx	IIA	0
12	T4N1M0	IIIA	T1bN0M0	IA	0
13	T2aN2M0	IIIA	T1aN0Mx	IA	1
14	T3N1Mx	IIIA	T2bN0M0	IIA	0
15	T2bN2Mx	IIIA	T2aN0M0	IB	0
16	T4N1Mx	IIIA	T2aN0M0	IB	0
17	T4N0M0	IIIA	T2aN0M0	IB	0

Tabla III. Resultados TNM patológico de preinducción y postinducción.

Los resultados histopatológicos de las muestras obtenidas a través del procedimiento quirúrgico son los que se muestran a continuación e la Tabla III El tratamiento quimioterápico consiguió en 5 pacientes una regresión tumoral completa (Grado III), estando vivos al final de este estudio el 100%. En otros 5 se observó una regresión tumoral del 90% (Grado IIb), en este grupo había fallecido 1 de los pacientes por lo que al final del estudio permanecían vivos el 80%. Finalmente, 7 de los pacientes presentaban en el análisis anatomopatológico un resultado con más del 10% del tumor viable (Grado IIb), habiendo fallecido en este grupo 3 de los pacientes, restando vivos el 57.1%.

Grado I	Grado II		Grado III
	A	B	
0%	41,1%	29,4%	29,4%
Supervivientes al final del estudio			
	57,1%	80%	100%
Tabla IV. Grados de regresión tumoral obtenidos en el estudio y supervivientes al final del mismo.			

d. Conclusiones:

El uso de quimioterapia de inducción en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no células pequeñas estadio IIIA es útil tanto para la regresión de la afectación ganglionar mediastínica del tumor, prevención de la aparición y control de posibles micrometástasis y reducción del tamaño de la masa tumoral. La consecución de estos resultados puede permitir realizar, al final del tratamiento de inducción, una nueva re-evaluación del estadio y valorar la posibilidad de indicación de cirugía radical con carácter curativo. Siguiendo este algoritmo podemos conseguir mejorar el pronóstico de la enfermedad y aumentar la tasa de supervivencia de los pacientes.

e. Resumen:

Se evaluaron 17 pacientes diagnosticados mediante pruebas de imagen y confirmados mediante estudio histopatológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (estadio IIIA). Dadas las características de los tumores que presentaban, los pacientes eran candidatos a recibir tratamiento quimioterápico de inducción previo a la cirugía. El objetivo de la quimioterapia de inducción regresión de la afectación ganglionar mediastínica del tumor, prevención de la aparición y control de posibles micrometástasis y reducción del tamaño de la masa tumoral, con lo que se mejora la posibilidad de resección quirúrgica.

Biografía:

1. Fabre E, Rivera C, Mordant P, Gibault L, Dujon A, Foucault C et al. Evolution of induction chemotherapy for non-small cell lung cancer over the last 30 years: A surgical appraisal. *Thoracic Cancer*. 2015; 6 (6):731-740.
2. Haitang , Y, feng , Y, Yang , Z, Heng zhao, Z. Clinical outcomes of surgery after induction treatment in patients with pathologically proven N2-positive stage III non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2015 Sep; 7 (9): 1616–1623.
3. Eberhardt W, Pottgen C, Gauler T, Friedel G, Veit S, Heinrich V et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33 (35):4194-4201.
4. Martínez A, Jiménez M, Vicente A, Hidalgo J, Colon M, van Gómez López O et al. Ratio between maximum standardized uptake value of N1 lymph nodes and tumor predicts N2 disease in patients with non-small cell lung cancer in 18F-FDG PET-CT scan. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2016; 35(3):159-164.
5. Göke, A, göke , R, ofner , A, herbst , A, lankat-buttgereit , B. The FGFR Inhibitor NVP-BGJ398 Induces NSCLC Cell Death by Activating Caspase-dependent Pathways as well as Caspase-independent Apoptosis. *Anticancer Research*. November 2015; 35 (11): 5873-5879.
6. Crabtree TSharma A. Is there any role for positron emission tomography–computed tomography after induction therapy for locally advanced non–small cell lung cancer? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016; 151 (4):911-912.
7. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López M, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Archivos de Bronconeumología*. 2011; 47 (9):454-465.

8. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014; 45 (5):787-798.
9. García yuste, M, Matilla gonzález, J.M. Evaluación de la afectación ganglionar mediastínica en el carcinoma broncogénico no célula pequeña. *Medicina Respiratoria*. 2012; 5(3): 26-36.
10. Charloux A, Brunelli A, Bolliger C, Rocco G, Sculier J, Varela G et al. Lung function evaluation before surgery in lung cancer patients: how are recent advances put into practice? A survey among members of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) and of the Thoracic Oncology Section of the European Respiratory Society (ERS). *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2009; 9 (6):925-931.
11. Rosell Gratacós A, Ginés Gibert À, Serra Mitjans M, Gámez Cenzano C. Estadificación mediastínica del cáncer de pulmón en el siglo XXI: un reto de carácter multidisciplinario. *Medicina Clínica*. 2008; 130 (11):415-422.
12. Varela-Simó G, Barberà-Mir J, Cordovilla-Pérez R, Duque-Medina J, López-Encuentra A, Puente-Maestu L. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. *Archivos de Bronconeumología*. 2005; 41(12):686-697.