

CONTENIDO

AÑO 2003

NÚMERO EXTRAORDINARIO

RELATO OFICIAL

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

Dr. BARTOLOMÉ VASSALLO MAAC

SOCIEDAD ARGENTINA DE CIRUGÍA TORÁCICA

Índice

Prólogo	95
Introducción	97
Estadificación. Pautas para unificación de criterios	99
Estadificación del cáncer pulmonar. Memento histórico	100
Sistema de clasificación de los tumores del Comité Norteamericano de estadificación del cáncer. (AJCC)	100
Agrupamiento por estadios según la UICC (1978)	102
Clasificación anátomo patológica post quirúrgica de la UICC (pTNM)	102
Aspectos controvertidos de este sistema estadificadorio	103
Dificultades en el agrupamiento por estadios	104
Modificación de Mountain (1986)	104
Topografía y nomenclatura de los ganglios linfáticos del mediastino	105
Sistema francés de estadificación	105
Clasificación de la UICC modificada por Seydel y cols. (1975) (Tabla)	106
Clasificación francesa quirúrgica TNM (1975) (Tabla)	107
Nuevo sistema internacional. Modificación de Mountain de 1986	108
Tabla comparativa de los sistemas de estadificación de la AJCC y el nuevo sistema de estadificación (Mountain - 1986)	110
Experiencia en el Sector de Cirugía Torácica. Htal. Italiano de Bs. As.	110
Evaluación japonesa del Nuevo Sistema de Estadificación	111
El problema del cáncer del bronquilo fuente	112
Última modificación del Sistema Internacional de Estadificación del Cáncer de Pulmón (1996) ..	112
Aplicación de la última modificación del Sistema Internacional a nuestra casuística	117
Visión crítica de la última modificación del Sistema Internacional de Estadificación	118
Tamaño del tumor primario y supervivencia alejada. ¿Constituyen los 3 cm un umbral para dividir el EI en subgrupos A y B ?	120
Estadificación en pacientes con nódulos satélites o 2 tumores simultáneos uni o bilaterales	121
Clasificación de los ganglios linfáticos regionales para la estadificación del cáncer pulmonar. ...	122
El problema del carcinoma anaplásico a pequeñas células	124
Sistema de estadificación de acuerdo a la severidad clínica (clasificación funcional)	126
Procedimientos no invasivos de estadificación	131
Tomografía computada y estadificación	131
Tomografía computada y determinación de compromiso mediastinal en base al tamaño ganglionar	132
Valor de la TC en la determinación de metástasis suprarrenales	138
Tomografía computada de cerebro como procedimiento de estadificación	139
Diagnóstico de metástasis óseas	140
Procedimientos invasivos de estadificación	141
Rol de la mediastinoscopia en la estadificación clínica del cáncer pulmonar	141
Criterios mediastinoscópico de inoperabilidad	143
Mediastinoscopia evaluativa	143
Mediastinoscopia diagnóstica	143
Indicaciones de la mediastinoscopia evaluativa. Debe realizarse en forma sistemática?	143
Experiencia en el Sector de Cirugía Torácica del Htal. Italiano de Bs. As.	144
Mediastinotomía cervical extendida	146
Mediastinotomía anterior diagnóstica	147
La hilioscopia como procedimiento de estadificación	148

Biopsia del mediastino por punción transparietal	149
Estadificación intraoperatoria	149
Estudio del ganglio centinela	152
Tumor residual (R1). Importancia de la existencia de carcinoma residual en la sección bronquial	154
Métodos no convencionales de estadificación	157
Ultrasonografía endoscópica	158
Utilidad de la aspiración por punción transcarinal de los ganglios intertraqueobronquiales a través de broncoscopia (Factor N)	163
Lavado pleural	164
Citología de contacto	168
Drenaje linfático pulmonar a los ganglios mediastinales. Viejos y nuevos conceptos	168
Tributarios intratorácicos del conducto torácico. Distribución e importancia oncológica	170
Estadificación biomolecular en cáncer de pulmón	171
Introducción	171
Funciones de los marcadores biomoleculares	171
Proteínas del ciclo celular	173
Proteínas específicas del ciclo celular	173
Marcadores de proliferación	174
Marcadores de diseminación metastásica	175
Marcadores moleculares de invasión	175
Marcadores moleculares de angiogénesis	176
Hipermetilación de promotores	177
Detección de micrometástasis con marcadores tumorales biomoleculares	177
Modelos moleculares multivariados de estadificación. Modelos de Kwiatkoski y de D'Amico	178
Fluidez de la membrana celular. Su valor pronóstico	179
Valor predictivo de la expresión de ácido polisiálico	180
Sub-Estadificación: algunas consideraciones sobre sus posibles causas	181
Addendum	183
Empleo de la toracoscopia en estadificación	183
Recomendaciones de procedimientos de estadificación según niveles de evidencia - Algoritmos	184
Pautas de estadificación y recomendaciones para estadificación no invasiva del cáncer pulmonar no a pequeñas células	185
Pautas de estadificación y recomendaciones para estadificación invasiva del cáncer pulmonar no a pequeñas células	185
Algoritmo I	186
Algoritmo II	187
Conclusiones finales	187

PRÓLOGO

Agradezco a la Sociedad Argentina de Cirugía Torácica el haberme confiado el Relato del 47° Congreso Argentino de la especialidad. Recibir tal distinción me impone la obligación de cubrir las expectativas generadas cumpliendo idóneamente la tarea de ofrecer un texto completo sobre el tema que a la vez resulte útil a aquellos que recurran a él. Espero haberlo logrado y de esta manera retribuir a nuestra sociedad y a través de ella a sus miembros, que generosamente me han designado relator. Este año corresponde desarrollar un aspecto de gran relevancia para aquellos profesionales que deben enfrentar el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón: la estadificación. Establece su importancia el hecho que de la misma se desprenderán dos conceptos enormemente trascendentes para el paciente y su entorno familiar: estrategia de tratamiento y pronóstico.

He intentado reunir en el presente Relato todos aquellos tópicos relacionados con la estadificación del cáncer pulmonar, desde su evolución histórica hasta cada uno de los procedimientos invasivos o no invasivos utilizados para determinar los descriptores que componen el sistema de clasificación TNM Internacional. En algunas técnicas de evaluación no he estado en condiciones de ofrecer experiencia personal o aún de nuestro país dado que o bien recientemente se han comenzado a practicar como por ejemplo el PET o bien no están suficientemente desarrollados como la ultrasonografía transesofágica o transbroncofibroscópica. En estos casos he recurrido a las conclusiones de todas aquellas comunicaciones extranjeras que consideré relevantes conjuntamente con la iconografía. Asimismo he incluido diversas casuísticas nacionales y extranjeras además de diferentes posiciones con respecto a determinadas técnicas como así también algunas visiones críticas en relación al TNM que consideré de valor para tener en cuenta.

Un aspecto que me ha resultado interesante y me ha estimulado al desarrollo del presente Relato es el hecho que no sea de mi conocimiento alguna obra dedicada exclusivamente a este tema y que reuna en forma exhaustiva todos aquellos procedimientos destinados a la evaluación de la extensión anatómica del cáncer pulmonar y su implicancia funcional en etapas previas al tratamiento.

Se verá también que he volcado especial interés sobre conocimientos actuales del drenaje linfático pulmonar hacia las escalas ganglionares del mediastino que desdican algunos conceptos clásicos de las tradicionales descripciones anatómicas y poseen gran importancia oncológica al aportar bases para comprender mejor las causas de muchos fracasos del tratamiento quirúrgico aún en aquellos tumores en estadios tempranos.

Los últimos capítulos los he dedicado a exponer el estado actual del empleo de la biología molecular en estadificación, como complemento del TNM, tendencia que va en ininterrumpido aumento.

Se equivocará el lector en adjudicarme exclusivamente a mí el mérito del texto (si es que posee alguno fuera del esfuerzo y la intención). En realidad soy la cabeza visible del Sector de Cirugía Torácica perteneciente al Servicio de Cirugía General del Hospital Italiano de Bs. As. el cual iniciamos con el Dr. Enrique Caruso en el año 1975 y al que posteriormente se incorporó el Dr. Enrique Beveraggi (h) en 1991. Los tres siempre hemos concedido particular interés a la estadificación pre-operatoria del cáncer pulmonar y todos los conceptos vertidos en este relato han sido discutidos entre nosotros y compartidos. Finalmente deseo expresar mi reconocimiento a todos aquellos que de una forma u otra han colaborado y hecho posible esta presentación:

- Dto. Docencia e Investigación, imprescindible en las búsquedas bibliográficas.
- Servicio de Oncología clínica con quienes debatimos asiduamente estos pacientes.
- Servicio de Diagnóstico por imágenes, piedra fundamental en la clasificación estadificatoria, con quienes discutimos nuestros casos y de quienes aprendemos diariamente.
- Servicio de Anatomía Patológica a través de la Dra Lilitiana D Alurzo, colaboradora incondicional.
- Servicio de Neumonología que ha dado soporte valioso a los aspectos endoscópicos y funcionales.
- Medicina Nuclear, con quienes hemos aprendido a interpretar las imágenes por radioisótopos.
- Dr. David Smith, nuestro ex Jefe de Residentes y actual Becario que ha contribuido generosa y eficazmente en mi tarea.
- Srta. Patricia Alvarez, mi secretaria, por su incansable labor e infinita paciencia.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón constituye actualmente la causa más frecuente de mortalidad por enfermedad neoplásica en los países del mundo occidental, tanto en hombres como mujeres. Se estima que, analizadas globalmente las muertes por cáncer, aproximadamente el 35% de ellas obedecen a cáncer pulmonar¹.

En EEUU esta neoplasia presentó 169.000 nuevos casos durante el transcurso del año 2001, ocasionando 157.000 muertes y constituyendo la primera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres de más de 35 años². En estas últimas sobrepasó las debidas al cáncer de mama en 1987. El cáncer pulmonar causa más muertes que los tres cánceres más comunes combinados: colon, mama y próstata³.

En nuestro país, la tasa anual de mortalidad por cáncer de pulmón para el período 1989-1992 resultó de 39 por cada 100.000 habitantes entre el sexo masculino y de 6.1 para el sexo femenino de acuerdo a datos arrojados por el Comité Argentino de Coordinación Programa Latinoamérica contra el cáncer⁴. Esta cifra de mortalidad equivale aproximadamente a las muertes que ocasionaría la caída de 38 aviones jumbos por año, es decir uno cada 9 días. Las Figuras 2, 3, 4, 5 y 6 muestran las **tasas de mortalidad específica** expresadas en muertos cada 100.000 personas calculadas según la definición de Boyle y Parkin (1991)⁵.

Si traspolamos la mortalidad arriba mencionada a los datos del último censo nacional del año 2001, obtendremos la cifra de 14.000 fallecidos de cáncer pulmonar por año entre el sexo masculino y 2.200 entre el sexo femenino.

A pesar de los continuos avances en técnicas diagnósticas, protocolos de tratamiento y biología del tumor, las cifras de supervivencia para cáncer de pulmón han mostrado solo un mínimo mejoramiento con respecto a décadas precedentes^{1, 2, 5, 6, 7, 8, 9}.

La tasa de supervivencia global a 5 años para los cánceres no a pequeñas células es sólo del 13-14%^{1, 8, 9} comparado con 61% para el cáncer de

colon, 86% para el de mama y 96% para el de próstata³. Esto acontece debido a que generalmente se diagnostica en fase avanzada. En aquellos casos en que el diagnóstico logra efectuarse en etapas "tempranas", la supervivencia global oscila entre el 60 y 70% según las estadísticas. Se comprenderá la magnitud del problema si se tiene en cuenta que **sólo el 15% de los pacientes entran dentro de esta última categoría**.

El peor pronóstico corresponde al carcinoma indiferenciado a pequeñas células con una supervivencia a 5 años de 4.5%⁸. Los pobres resultados

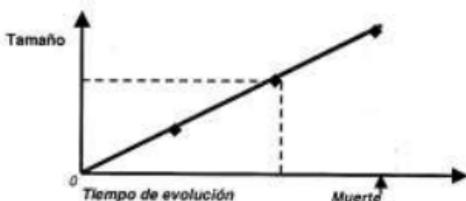


FIGURA 1

Observamos que cuando el tumor alcanza el tamaño de 1 cm, ya ha recorrido las 2/3 partes de su evolución biológica representada por una recta entre ejes cartesianos que va desde el punto 0 (inicio de la enfermedad) hasta el fallecimiento de los pacientes

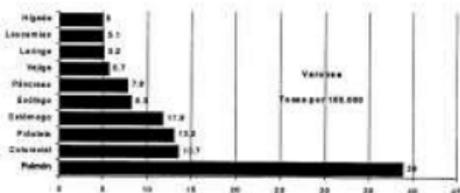


FIGURA 2

Principales sitios tumorales

Tasas de mortalidad específica por cáncer de pulmón expresadas en muertes cada 100.000 personas, calculadas según la definición de Boyle y Parkin (1991).

Atlas de mortalidad por cáncer - Argentina 1989/1992. Edición Comité Argentino de Coordinación Programa Latinoamérica contra el Cáncer - 1997.

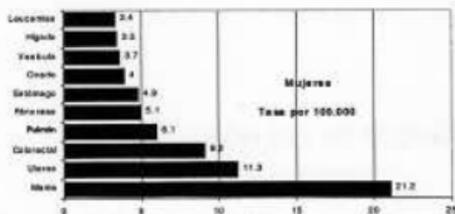


FIGURA 3

Tasas de mortalidad específica por cáncer de pulmón expresadas en muertes cada 100.000 personas, calculadas según la definición de Boyle y Parkin (1991).

Atlas de mortalidad por cáncer - Argentina 1989/1992. Edición Comité Argentino de Coordinación Programa Latinoamérica contra el Cáncer - 1997. Tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en cada provincia. Período 1989-1992

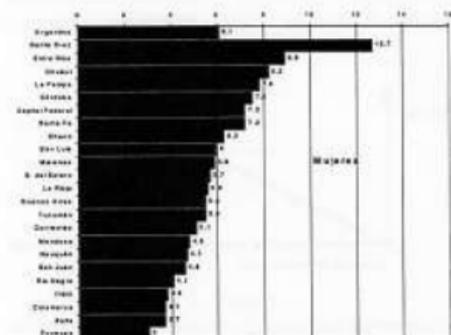


FIGURA 4

Tasas de mortalidad específica por cáncer de pulmón expresadas en muertes cada 100.000 personas, calculadas según la definición de Boyle y Parkin (1991).

Atlas de mortalidad por cáncer - Argentina 1989/1992. Edición Comité Argentino de Coordinación Programa Latinoamérica contra el Cáncer - 1997. Tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en cada provincia. Período 1989-1992.

ofrecidos por el tratamiento de esta neoplasia, aún los efectuados sobre estadios "tempranos", puede explicarse claramente si nos atenemos a la progresión temporal de este tipo de tumores, muy bien reflejada en la Figura 1.

Un esquema muy revelador resulta el que se transcribe a continuación extraído del Cáncer Medicina¹⁰. (Fig. 6).

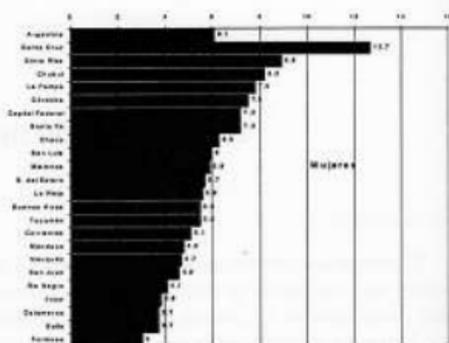


FIGURA 5

Tasas de mortalidad específica por cáncer de pulmón expresadas en muertes cada 100.000 personas, calculadas según la definición de Boyle y Parkin (1991).

Atlas de mortalidad por cáncer - Argentina 1989/1992. Edición Comité Argentino de Coordinación Programa Latinoamérica contra el Cáncer - 1997. Tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en cada provincia. Período 1989-1992.

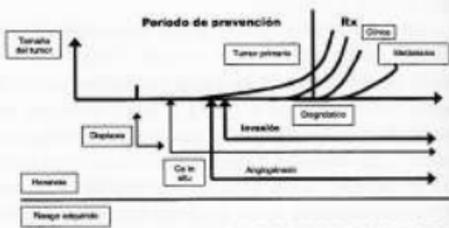


FIGURA 6

Como puede observarse el diagnóstico y tratamiento ocurren tardíamente en el curso de la enfermedad, motivo por el cual una alta proporción de pacientes presentan ya en ese momento metástasis ocultas y/o manifiestas

La adquisición del **fenotipo invasor y angiogénico** ocurre **tempranamente**, a veces varios años antes de la exteriorización clínica o radiológica.

Desde el punto de vista epidemiológico, el tabaquismo representa el factor etiológico fundamental en más del 80% de los pacientes. Sólo el 15% de los fumadores inveterados contraen la enfermedad.

La exposición pasiva al humo de tabaco eleva el riesgo de contraer cáncer de pulmón un 30% en relación a la población no fumadora.

Ciertas afecciones concomitantes podrían actuar sinérgicamente con el hábito tabáquico, fundamentalmente el enfisema bulloso y la EPOC. Carcinógenos industriales y del medioambiente han sido asimismo responsabilizados en la etiología del cáncer pulmonar, incluyendo gas radon, asbesto, uranio, cadmio, arsénico y terpenos¹.

Desde un ángulo terapéutico se estima que **sólo el 30% de los pacientes con cáncer de pulmón resultan pasibles de tratamiento quirúrgico con criterio curativo** en el momento del diagnóstico. El resto presentará adenopatías mediastinales homo o contralaterales, supraclaviculares o bien metástasis alejadas que harán estéril o contraindicarán la resección quirúrgica. En estos casos quedarán como opciones válidas la quimio y/o radioterapia con sus diferentes esquemas alternativos de aplicación, aunque todos ellos con criterio meramente paliativo.

Debe tenerse en cuenta además, que **del número de pacientes resecados quirúrgicamente sólo el 30-40% estarán vivos a los 5 años**, dependiendo esto de los criterios de selección inicial con que se los haya incluido en protocolo quirúrgico. Aún en las etapas más tempranas, la supervivencia a 5 años de los pacientes resecados con criterio obviamente curativo oscila entre 60-70%, de lo cual se desprende que un 30-40% de los mismos son portadores contemporáneamente de metástasis subclínicas^{8, 11, 12, 13, 14, 15, 16}.

Teniendo en cuenta lo hasta ahora expuesto resulta evidente la importancia de evaluar, en el momento del diagnóstico, la extensión de la enfermedad, dado que el establecimiento de la misma ofrecerá implicancias trascendentes para el paciente las que si bien serán suficientemente desarrolladas más adelante, mencionamos aquí algunas de ellas:

- Permite establecer un esquema terapéutico adecuado
- Augura un pronóstico
- Evita la toracotomía y/o resecciones innecesarias
- Aumenta el índice de resecabilidad, disminuyendo el número de toracotomías exploratorias.

En **conclusión**: a la luz de los conocimientos actuales sobre las técnicas diagnósticas y resultados del tratamiento en cáncer pulmonar, quizás el aspecto más fundamental consiste en determinar con la mayor precisión posible **qué pacientes lograrán beneficiarse de una resección quirúrgica**

potencialmente curativa y cuáles, con enfermedad diseminada, sólo recibirán quimio y/o radioterapia con una evidente menor expectativa de supervivencia a largo tiempo⁸. El presente relato consiste en una revisión y actualización de los sistemas de estadificación del cáncer pulmonar desde sus orígenes hasta la última modificación en 1997. Además de su evolución histórica, se analizan en detalle los descriptores TNM que permiten diferenciar los distintos estadios, teniendo en cuenta las últimas adquisiciones tecnológicas como ultrasonografía endoscópica, PET, TC helicoidal, etc... Finalmente se abordan aspectos de creciente interés y actualidad como causas de subestadificación y pautas inmunohistoquímicas y biomoleculares de estadificación y pronóstico con sus respectivas implicancias terapéuticas.

ESTADIFICACIÓN. PAUTAS PARA UNIFICACIÓN DE CRITERIOS

Estadificar consiste en **cuantificar la extensión anatómica de una determinada patología neo-plásica en un paciente** con el criterio de permitir un agrupamiento racional entre enfermos con similar patología pero en diferentes estadios de extensión de la misma y con el propósito de establecer en cada subpoblación analizada **perspectivas pronósticas y tácticas terapéuticas**^{17, 18}.

El empleo de un método formal de estadificación de los tumores que incorpora criterios y lenguaje uniformes facilita una comunicación y análisis precisos de la patología en cuestión en un paciente o grupo de pacientes en particular¹⁷. En este sentido la importancia de una estadificación clínica exacta y reproducible para el tratamiento e investigación clínica de las enfermedades neoplásicas debe siempre ser remarcada y alentada. **El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas se sustentan sobre el conocimiento de los resultados finales logrados en pacientes neoplásicos cuidadosamente estadificados**¹⁹.

En resumen: una estadificación exacta del cáncer es esencial para definir operabilidad, para seleccionar regímenes adecuados de tratamiento, para predecir supervivencia y para comunicar resultados finales comparables²⁰. Dicha estadificación debe ser útil, relativamente simple y proporcionar información pronóstica confiable. La principal dificultad en el proceso de estadificación de cualquier tumor consiste en el error humano en describir la lesión primaria, en

TABLA 1
Clasificación TNM de la UICC y AJCC¹

Tumor Primario (T)	
T _x	Tumor probado por la presencia de células malignas en secreciones bronco-pulmonares, pero no visualizado radiográficamente o que no puede ser evaluado
T ₀	Sin evidencia de tumor primario
T _a	Carcinoma in situ
T ₁	Tumor de 3.0 cm o menos en su mayor diámetro, rodeado de pulmón o pleura visceral, y sin evidencia de invasión proximal al bronquio lobar por broncoscopia.
T ₂	Tumor de más de 3.0 cm en su mayor diámetro o un tumor de cualquier medida que invade la pleura visceral o tiene atelectasias asociadas o neumonitis obstructiva extendida a la región hilar. En la broncoscopia, la extensión del tumor demostrable debe estar dentro del bronquio lobar o al menos a 2.0 cm de la carina. Cualquier atelectasia asociada o neumonitis obstructiva debe abarcar menos de un pulmón completo y no debe haber derrame pleural.
T ₃	Tumor de cualquier medida con extensión directa dentro de una estructura adyacente como la pleura parietal o la pared torácica, el diafragma o el mediastino y su contenido; un tumor que broncoscópicamente muestra abarcar el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, cualquier tumor asociado con atelectasias o neumonitis asociada de un pulmón completo o derrame pleural.
Compromiso ganglionar (N)	
N _x	No es posible una evaluación mínima de los ganglios regionales.
N ₀	Sin evidencia de compromiso de ganglios linfáticos regionales.
N ₁	Metástasis a ganglios linfáticos en la región peribronquial o hilar ipsilateral, comprendiendo extensión directa.
N ₂	Metástasis en ganglios linfáticos en el mediastino.
Metástasis alejadas (M)	
M _x	No se cuenta con los requerimientos mínimos para evaluar la presencia de metástasis alejadas.
M ₀	Sin evidencia de metástasis alejadas
M ₁	Presencia de metástasis alejadas - especificar

Tabla modificada de Harmer MH (Ed.) La clasificación TNM de los tumores malignos. Tercera Edición. Ginebra, UICC, 1978. p 41-45; y Beahrs OH, Mayers MH, (Edit.): Manual para la estadificación del cáncer. Segunda Edición, AJCC, Filadelfia, J.B. Lippincott, 1983 p 99-105.

evaluar los ganglios linfáticos loco-regionales y en determinar la existencia o no de metástasis a distancia²¹.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER PULMONAR

Memento histórico

Muchos sistemas para clasificar la extensión del cáncer pulmonar han sido propuestos^{16, 22}. La mayoría de ellos han estado basados sobre criterios anatómicos. El sistema tumor (T), ganglios (N) y metástasis (M) constituyó la base para el sistema de estadificación de la **Unión Internacional contra el Cáncer (UICC)** y del **Comité Americano sobre Estadificación del Cáncer (AJCC)**, los cuales fueron paulatinamente reemplazados por el Nuevo Sistema Internacional de Estadificación en 1986 y su última actualización en 1996¹⁷.

La UICC es una organización internacional de la cual participan más de 200 miembros. El **Comité de la UICC sobre nomenclatura tumoral y estadísticas** adoptó las definiciones generales de la extensión local de los tumores malignos sugeridas por la Organización Mundial de la Salud (Subcomité sobre Registro de casos de Cáncer)²³. Este Comité (UICC) efectuó en 1953 una reunión conjunta con la **Comisión Internacional sobre Estadios en Cáncer y Presentación de Resultados del Tratamiento del Cáncer** propiciado por el Congreso Internacional de Radiología. En esa reunión fue acordado adoptar como método de clasificación para todos los tumores el sistema TNM que Pierre Denoix había desarrollado en 1946²⁴.

La primera recomendación para la estadificación del cáncer de pulmón fue publicada en 1966 por la UICC en Ginebra²⁵. En la clasificación TNM de la UICC, las definiciones fueron similares a las utilizadas por el AJCC (Tabla 1)

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL COMITÉ NORTEAMERICANO DE ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER (AJCC)

El AJCC fue organizado en 1959 con el objetivo de desarrollar un sistema de estadificación del cáncer por sitios que resultara aceptable para la profesión médica. Dicho Comité estuvo integrado por representantes de cada una de las siguientes instituciones:

1. Colegio Americano de Cirujanos
2. Colegio Americano de Radiólogos
3. Colegio Americano de Patólogos
4. Colegio Americano de Médicos
5. Sociedad Americana del Cáncer
6. Instituto Nacional del Cáncer¹⁷⁻²¹

Posteriormente se agregó, en 1965, el Programa de Control del Cáncer. Se designaron subcomités destinados a considerar diferentes tumores malignos en distintas áreas anatómicas con la finalidad de proponer un sistema de estadificación adecuado para cada una de ellas.

En la elaboración de los mismos el AJCC se basó en el sistema TNM de la UICC. De esta forma se estableció una clasificación que agrupó por estadios tumores que presentaban similar extensión anatómica.

N.A.D. Anderson y D. T. Carr fueron los primeros "Co Chairman" de la AJCC que trabajaron sobre el sistema de estadificación del Cáncer Pulmonar, tomando el liderazgo del proyecto Clifton Mountain. Fueron analizados 2155 casos de cáncer de pulmón provenientes de 6 centros. Se recolectaron datos relativos a tamaño, localización y extensión de cada tumor primario, presencia de neumonía obstructiva, atelectasia y/o derrame pleural, metástasis en ganglios linfáticos regionales y existencia o no de metástasis alejadas. Toda esta información fue reunida en forma clínica, previa a la toracotomía^{26, 27}.

Los pacientes fueron analizados y separados de acuerdo a cada uno de los 4 principales grupos histológicos. Cabe destacar que este sistema TNM no resultó significativo para pacientes portadores de Carcinoma indiferenciado de pequeñas células ("oat cell").

Las curvas de supervivencia para los carcinomas epidermoides fueron levemente superiores a las del adenocarcinoma y las del carcinoma de grandes células; no obstante, la relación entre extensión anatómica y supervivencia fue tan similar para estos tres tipos celulares que finalmente se decidió reunirlos en la formulación del sistema de estadificación con agrupamiento por estadios.

Como fue dicho anteriormente las curvas de supervivencia fueron trazadas teniendo en cuenta la extensión del tumor primario (T), el compromiso de los ganglios regionales (N) y la presencia o no de metástasis a distancia (M). Se utilizaron como

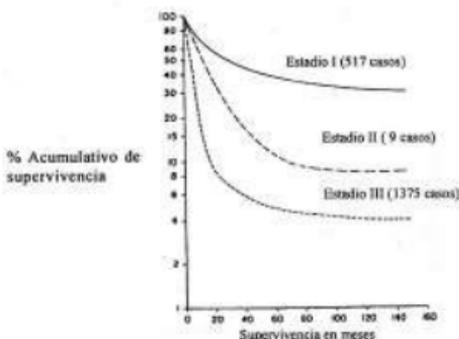


FIGURA 7

Proporción acumulativa de pacientes supervivientes a 5 años por estadio clínico basado sobre el sistema de estadificación de la AJCC (Adaptado de Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD: A system for the clinical staging of lung cancer. *AJR* 120 (1): 130-138, 1974)

descriptores de cada uno de ellos los empleados en el sistema de la UICC.

En base a estas curvas los grupos TNM con similar supervivencia fueron divididos en 4 estadios de enfermedad. La Tabla 2 señala el agrupamiento por estadios de la AJCC.

Como se desprende de la Tabla 2 la clasificación de la AJCC consiste en un estadio oculto y 3 estadios clínicamente evidentes. De estos 4 estadios corresponde destacar que:

- a. El E_0 incluye tumores T_1 con metástasis ganglionares del área peribronquial o hilar ipsilateral (N_1).
- b. El E_{II} comprende la única situación de un tumor primario T_2 con metástasis ganglionares peribronquiales oiliares ipsilaterales (N_1).
- c. El E_{III} abarca cualquier tumor cuya extensión exceda T_2 o presente metástasis ganglionares mediastinales (N_2) o alejadas (M_1).

Este sistema de estadificación se basa en diferentes grados de evidencia evaluativa obtenida de un paciente en particular en un momento dado y tiene la característica de poder repetirse en el mismo individuo en distintos momentos del curso de la enfermedad antes o después de la resección quirúrgica o tratamientos clínicos (quimio-radioterapia). De ahí que se hayan establecido diferentes denominaciones estadificadoras:

TABLA 2

Agrupamiento por estadios según la AJCC (De Beahrs OH, Myers MN (Eds.): *The Manual for staging of Cancer*. 2ª. Ed. American Joint Committee on Cancer, Philadelphia, JB Lippincott, 1983, p 99-105)

Carcinoma oculto	
Tx N ₀ M ₀ :	Carcinoma oculto con células malignas en las secreciones broncopulmonares, sin otra evidencia de tumor primario o de metástasis en los ganglios regionales o a distancia.
Estadio I	
T _{1S} N ₀ M ₀	Carcinoma "in situ".
T ₁ N ₀ M ₀	Tumor que puede ser clasificado como T ₁ con/sin metástasis en los ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales. Tumor que puede ser clasificado como T ₂ sin metástasis ganglionares ni a distancia
T ₁ N ₁ M ₀	
T ₂ N ₀ M ₀	
Estadio II	
T ₂ N ₁ M ₀	Tumor clasificado como T ₂ con metástasis a los ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales únicamente.
Estadio III	
T ₃ con cualquier N o M	Cualquier tumor más extenso que T ₂ o cualquier tumor con metástasis en los ganglios mediastinales o cualquier tumor con metástasis a distancia.
Cualquier T con N ₂ o M ₁	

- Estadificación clínica (cTNM)
- Estadificación quirúrgica (qTNM)
- Estadificación anatómo-patológica (pTNM)
- Estadificación de retratamiento (rTNM)
- Estadificación de autopsia (aTNM).

Dichas denominaciones especifican el momento de la enfermedad durante el cual ocurre el proceso de estadificación¹⁷.

El proceso de **estadificación clínica** (cTNM) incluyó todos aquellos procedimientos diagnóstico-evaluativos excluyendo la toracotomía:

- Historia clínica
- Examen físico
- Exámenes de rutina y especiales
- Radiografías de rutina y especiales
- Broncoscopia
- Esófagoscopia

- Mediastinoscopia
- Mediastinotomía
- Toracocentesis
- Toracoscopia
- Otros exámenes incluyendo aquellos tendientes a investigar la presencia de metástasis extra-torácicas. (Ecografía, centellograma, etc...)

La **estadificación quirúrgica** (qTNM) se basa en la información obtenida en el momento del acto operatorio incluyendo biopsias por congelación o diferidas de los diferentes grupos ganglionares u otras (pleura, pared torácica, pericardio, diafragma, etc...)

La **estadificación anatómo patológica** (pTNM) resulta del análisis completo de la pieza resecada.

La estadificación de retratamiento (rTNM) consiste en el proceso de reestadificación durante el curso de la enfermedad ya sea para evaluar los resultados del tratamiento o ante el progreso de la patología por fracaso de la terapéutica instituida (clínica o quirúrgica).

Hasta 1973 no se utilizó el agrupamiento por estadios. A partir de esa fecha se adoptaron los estadios propuestos por la AJCC hasta 1978 en que dicho sistema fue reemplazado por el de la UICC¹⁷ (Tabla 3). Como puede observarse en la Tabla 3, este sistema agregó el estadio IV para describir tumores con metástasis a distancia comprobada y subdividió el estadio I en A y B de acuerdo a la existencia o no de adenopatías peribronquiales y/ o hiliares. Esta clasificación fue reconocida y adoptada también en Canadá, Alemania y Japón.

La clasificación de la UICC-1978 contempla 2 niveles de estadificación: uno pretratamiento o

TABLA 3
Agrupamiento por estadios según la UICC (1978)¹⁷

Cáncer oculto	T _x N ₀ M ₀
Estadio I _A	T ₁ N ₀ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀
Estadio I _B	T ₁ N ₁ M ₀
Estadio II	T ₂ N ₁ M ₀
Estadio III	T ₃ N ₀ ; N ₁ M ₀ Cualquier T N ₂ M ₀
Estadio IV*	Cualquier T cualquier N M ₁

De Harner MH (Ed.): *Clasificación TNM de los tumores malignos*. 3a Edición. Editorial Ginebra, UICC, 1978, p 41-45 *En 1973 la AJCC propuso agrupar los tumores en 3 estadios; en 1978 la UICC modificó ese agrupamiento agregando el estadio IV.

TABLA 4

Clasificación anatómopatológica post-quirúrgica de la UICC (pTNM)

pT	Tumor primario Las categorías pT corresponden a las categorías T
G	Grado histológico
G ₁	Alto grado de diferenciación
G ₂	Grado medio de diferenciación
G ₃	Bajo grado de diferenciación o indiferenciado
G _x	No puede establecerse el grado
pN	Ganglios linfáticos regionales Las categorías pN corresponden a las categorías N
pM	Metástasis a distancia Las categorías pM corresponden a las categorías M

De Harmer MH (ed.): *The TNM classification of malignant tumors. 3rd Ed. Geneva, International Union Against Cancer. 1978, p 41-45.*

estadificación clínica (₀TNM) y otra postquirúrgica o anátomo patológica (_pTNM). Además puede agregarse al descriptor T, un gradiente histológico de Diferenciación Tumoral (G) descrito en la Tabla 4.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS DE ESTE SISTEMA ESTADIFICATORIO

Si bien los criterios TNM para estadificar el cáncer pulmonar en base a las pautas de la UICC y AJCC se utilizaron durante muchos años, a medida que transcurrió el tiempo se pudo observar que **algunos subgrupos incluían un número muy heterogéneo de extensiones anatómicas** tumorales con curvas de supervivencia notoriamente disímiles, fundamentalmente el E_{III}. Este amplio espectro de tumores agrupados en un mismo estadio tornaba problemático establecer estrategias terapéuticas y comparar sus resultados. El problema se acentuaba si se tiene en cuenta que el estadio III reunía el mayor grupo de pacientes.

A continuación se analizan los aspectos más controvertidos inherentes a cada uno de los descriptores.

A. Factor T

• T₂ incluye, además de los tumores de más de 3 cm de diámetro, aquellos tumores periféricos que

invaden la pleura visceral (independientemente de su tamaño). Sin embargo, las experiencias de Brewer (1977)²⁸ y Merlier (1985)¹⁸ demostraron que aún en ausencia de adenopatías metastásicas, la supervivencia de los pacientes con compromiso de la pleura visceral era muy baja (8%). Por el contrario, el resto de los pacientes con tumores T₂ N₀ M₀ presentan una supervivencia a 5 años de 35-60%^{27,29}. Esto marcó una diferencia significativa y hace que a los tumores con invasión de la pleura visceral correspondiera clasificarlos más como T₃ que como T₂.

• La definición de T₃ es demasiado amplia y abarca a tumores de cualquier tamaño que compromete estructuras adyacentes de muy distinta significación. Por otra parte la presencia de derrame pleural no siempre demuestra células neoplásicas en su interior y no constituiría para algunos autores contraindicación de cirugía^{16,30}. Finalmente, por su misma amplitud, no discrimina adecuadamente a los pacientes que podrían beneficiarse de la radioterapia de aquellos que no tienen indicación de la misma, sino únicamente de quimioterapia²⁹.

B. Factor N

• N₂ incluye adenopatías metastásicas mediastinales tanto ipsi como contralaterales. Algunos autores (Mountain³¹, Naruke³², Martini³³) han referido distintos pronósticos de supervivencia de acuerdo al nivel de los ganglios mediastinales comprometidos. Por ejemplo, relatan mejor supervivencia en casos de adenopatías en el mediastino superior que en aquellos casos de metástasis en ganglios subcarinales. A fines de diferenciar claramente dichos niveles ganglionares mediastinales, en 1978 Naruke³² y cols. establecieron un mapa de los ganglios linfáticos de esa región anatómica en el cual quedaron delimitados 14 grupos ganglionares tal cual se muestran en la Figura 13 (Ver más adelante).

C. Factor M

• M₁ incorpora no sólo aquellos pacientes con metástasis alejadas sino también los enfermos con adenopatías metastásicas supraclaviculares o hiliares contralaterales. Estos últimos, desde el punto de vista del radioterapeuta, son considerados ganglios regionales y quedan todos comprendidos dentro del mismo campo a irradiar.

DIFICULTADES EN EL AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS

Las controversias en los descriptores TNM se acentuaron cuando estos últimos fueron reunidos en estadios.

A. Estadío I

Mientras la AJCC clasifica como EI los $T_1 N_0 M_0$; $T_1 N_1 M_0$ y $T_2 N_0 M_0$ la UICC diferencia un E_{IA} de otro E_{IB} incluyendo en E_{IA} sólo aquellos N_0 . Por otra parte, importantes comunicaciones han establecido diferencias estadísticamente significativas de supervivencia entre los grupos I_A y I_B (Tabla 5)

Asimismo, el Grupo de Estudio del Cáncer Pulmonar (LCSG), de acuerdo a datos revisados por Mountain y cols. en 1981²⁴ y Gall y cols. en 1984²⁵, demostró inferior cifra de recurrencias en $T_1 N_0 M_0$ (27%) en comparación con $T_1 N_1 M_0$ (31%) y $T_2 N_0 M_0$ (41%).

Se desprende de estos datos la conveniencia de separar en 2 subgrupos A y B el estadio I tal cual se muestra en la Tabla 3 basados en la existencia o no de adenopatías.

Por otra parte, de acuerdo a las conclusiones de Martini y Beattie²⁶, el estadio I justificaría ser dividido en 2 subgrupos basado en el tamaño del tumor únicamente.

B. Estadío III

Mientras la AJCC incluye como E_{III} todo T_3 , todo N_2 y/o cualquier M_1 , la UICC introduce un 4º estadio (E_{IV}) para aquellos tumores M_1 estableciendo una clara separación entre aquellos pacientes con y sin metástasis alejadas independientemente del T y del N.

TABLA 5

	E_{IA}		E_{IB}	
	$T_1 N_0 M_0$ %	$T_2 N_0 M_0$ %	$T_1 N_1 M_0$ %	$T_2 N_1 M_0$ %
Shields y cols. ^{1*}	68.50	53.60	36.70	39.80
Williams y cols. ^{2**}	80.00	62.00	52.00	30.00

*Supervivencia a 3 años

**Supervivencia a 5 años

¹Shields TW y cols. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 80: 400-405; 1980

²Williams DE y cols. *J. Thorac Surg* 82: 70-76; 1981

TABLA 6
Supervivencia a 5 años (E_{II} con N_2)

	%	
*Paulson (1975) ¹	34	($T_3 N_2 M_0$)
**Piehler y cols. (1982) ²	53.7	($T_3 N_2 M_0$)
** Patterson y cols. (1982) ³	69	($T_3 N_2 M_0$)
*** Trastek y cols. (1984) ⁴	38	($T_3 N_2 M_0$)

* Tumores del surco superior. ** Resección de pared torácica. *** Estructuras intratorácicas resecables

¹ Carcinoma in the superior sulcus. *J Thorac. Surg.* 70: 1095-1104, 1975.

² Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion: Factors affecting survival following en bloc resection. *Ann Thorac Surg* 34: 684-691, 1982.

³ The value of adjuvant radiotherapy in pulmonary and chest wall resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 34:692-697, 1982

⁴ En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation: Factors affecting survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87: 352-358, 1984

En la Tabla 6 puede observarse la supervivencia a 5 años de tumores T_3 en ausencia de metástasis (M_0) según diversos autores. Dichos datos justifican plenamente incorporar un 4º grupo (IV) para los pacientes portadores de metástasis alejadas:

Modificación de Mountain (1986)

En la 4ª Conferencia Mundial sobre Cáncer de Pulmón, en 1985, Mountain²⁷ presentó un nuevo sistema de estadificación (en realidad basado sobre el de la UICC) para cáncer pulmonar el cual fue aprobado tanto por el AJCC como la UICC con el apoyo adicional del Comité de Estudio TNM de Japón y Alemania.

En esta nueva propuesta se unificó el estadio I y se subdividió el estadio III en A y B quedando así 7 estadios.

La modificación fue ampliamente aceptada y utilizada a nivel internacional hasta que por último, en 1996, Mountain¹⁴ y Dressler¹⁹ propusieron una nueva corrección del sistema anterior en la cual los estadios I, II y III quedan subdivididos en A y B de la forma siguiente: E_{0I} , E_{IA} , E_{IB} , E_{IIA} , E_{IIB} , E_{IIIA} , E_{IIIB} , E_{IV} .

Este nuevo sistema de agrupamiento por estadios fue ampliamente aceptado por el AJCC y la UICC en la reunión anual de 1996 y es el que actualmente está en vigencia^{14, 19, 37}.

Cabe destacar que el mapa de los diferentes grupos ganglionares regionales tomados en cuenta para evaluar el estado N fue adaptado siempre del presentado por Naruke en 1978³² y la ATS/North American LCSG³⁸.

En resumen:

La estadificación del cáncer pulmonar presenta 5 hitos fundamentales en su desarrollo hasta el estado actualmente en vigencia:

- 1966 La UICC en Ginebra establece por primera vez la recomendación de estadificar el cáncer de pulmón²¹ aplicando el sistema TNM
- 1973 A partir de esta fecha se adoptan los estadios en base al TNM, propuestos por la AJCC²¹ ($E_1 - E_3 - E_{iv}$)
- 1978 El sistema anterior es reemplazado por el de la UICC³⁹, donde se agrega el estadio IV (metástasis alejadas) que persiste en la actualidad ($E_{a,b}$; E_{ii} ; E_{iv})
- 1986 Mountain propone una modificación al anterior, en la cual se unifica el estadio I y se subdivide el estadio III en A y B manteniendo el E_{iv} (M_1)
- 1996 Mountain y Dressler proponen la última modificación actualmente vigente en la cual los estadios I, II y III son subdivididos en A y B¹⁴.¹⁹ manteniendo el estadio IV (M_1)

TOPOGRAFÍA Y NOMENCLATURA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS DEL MEDIÁSTINO²¹

Si bien hasta la década del 60 diversas publicaciones referían las rutas de diseminación linfática del cáncer pulmonar, estableciendo topografías diversas de las escalas ganglionares en el mediastino, lo cierto fue una gran heterogeneidad en la descripción sobre la localización de las mismas y la terminología para designarlas. Estas concepciones diferentes en la consideración de los ganglios medias-tinales hizo muy difícil la comparación de resultados terapéuticos y evaluaciones pronósticas entre los distintos grupos al tornar confusos y contradictorios los registros clínicos y quirúrgicos de las metástasis linfáticas del mediastino.

Tomando como base las descripciones de Rouviere (1932)⁴⁰, Bonie (1952)⁴¹, Nohl (1962)⁴² y Cahan (1969)⁴³, Naruke⁴⁴ propuso en 1967 una nomencla-

tura para el diseño de un mapa con la distribución de los ganglios mediastinales a fin de unificar los criterios entre los diferentes grupos quirúrgicos.

Esta sugerencia fue apoyada por la AJCC en 1976 y asimismo avalada por Mountain⁴⁵ y Martini⁴⁶. Por otra parte, estas descripciones coincidían mucho con las del sistema TNM alentado por la UICC para la clasificación de los tumores malignos. Dicho esquema de distribución ganglionar, tal cual se muestra en la Figura 13, fue aprobado y utilizado también por la Sociedad Japonesa de Cáncer Pulmonar (JLCS) a partir de 1980.

En 1983 la Sociedad Americana de Tórax (ATS), en base a estudios efectuados sobre cortes anatómicos transversales del tórax coincidiendo con cortes similares correspondientes a los de la TAC, introdujo modificaciones a la distribución propuesta por la AJCC/UICC/JLCS. Estas modificaciones fueron recomendadas por el Grupo de Estudio del Cáncer Pulmonar de Norte América (LCSG) (Fig. 14).

La principal diferencia radica en la individualización del grupo ganglionar 10. Mientras en la distribución de la AJCC/UICC/JLCS los ganglios del grupo 10 representan ganglios hiliares, en el de la ATS/LCSG pertenece a los ganglios mediastinales. Guiándose por el estudio pronóstico realizado por el Hospital del Centro Nacional del Cáncer, en realidad este grupo ganglionar debería ubicarse como hilar (N_1). Mountain, en 1997, introdujo una modificación al mapa ganglionar mediastinal con el objeto de aunar criterios definitivamente. La misma consistió en establecer **límites anatómicos precisos** que identifican todas las estaciones ganglio-nares ubicadas medialmente con respecto a la reflexión pleural mediastinal como N_2 y todos aquellos grupos ganglionares que se hallan distales a dicha reflexión pleural como N_1 ¹³ (Fig. 27). (Será detallado más adelante).

SISTEMA FRANCÉS DE ESTADIFICACIÓN

En el año 1975 Seydel, Chait y Gmelich⁴⁷ propusieron algunas modificaciones a la clasificación TNM de la UICC. Estos subdividían el factor T en T_1 , T_2 , T_3 ; el factor N en N_1 , N_2 , N_3 y el factor M_1 , M_2 , M_3 .

La Sociedad Francesa de Enfermedades Respiratorias a través de su Comisión de Cancerología y el impulso de P. Renault, reformuló la clasificación de la UICC tomando como modelo las modificaciones de Sydel, Chait y Gmelich. Esta clasi-

ficación fue conocida como "Renault 1975". El sistema francés de TNM fue publicado en 1975¹⁶. En el año 1981 fue empleado como base de un análisis retrospectivo de supervivencia alejada, (excluido el oat-cell carcinoma) efectuado sobre 1285 pacientes resecados por cáncer pulmonar en el Hospital Marie Lannelongue¹⁸.

En función de los resultados de este análisis se introdujeron algunas modificaciones al sistema "Renault 1975". A continuación se transcriben los sistemas: UICC II (1973), la modificación de Seydel y cols. y finalmente el Sistema TNM francés¹⁶.

TABLA 7
Sistema de Estadificación UICC II (1973)
Factor T

T ₀	No evidencia de tumor primario
T _x	Tumor probado por presencia de células neoplásicas en secreciones broncopulmonares pero no evidenciables por broncoscopia ni radiología.
T ₁	Tumor < 3 cm. rodeado por pulmón o pleura visceral y sin evidencia de invasión proximal a un bronquio lobar.
T ₂	Tumor > 3 cm. o de cualquier tamaño con atelectasia o neumonitis obstructiva asociadas. Estas deben ser lobares o segmentarias y no debe haber derrame pleural. El tumor debe estar como mínimo a 2 cm de la carina.
T ₃	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a estructuras adyacentes (pared torácica, diafragma, mediastino y sus contenidos). Tumor broncoscópicamente a menos de 2 cm de la carina o asociado a atelectasia de todo el pulmón y/o derrame pleural.

Factor N:

N ₀	Ausencia de adenopatías regionales metastásicas
N ₁	Adenopatías hiliares homolaterales
N ₂	Adenopatías mediastinales

TABLA 8
Agrupamiento por estadios

Carcinoma "in situ"	T ₀ N ₀ M ₀
Estadio I	T ₁ N ₀ M ₀
T ₁ N ₁ M ₀	
T ₂ N ₂ M ₀	
Estadio II	T ₂ N ₁ M ₀
Estadio III	T ₃ con cualquier N o M N ₃ con cualquier T o M M ₁ con cualquier T o N

Clasificación de la UICC modificada por Seydel y cols. (1975)

TABLA 9
Tumor primario (T)

T ₁	Tumor < 3 cm rodeado de pulmón o pleura visceral, sin invasión al bronquio lobar por broncoscopia.
T ₂	Tumor > 3 cm o con atelectasia asociada. Ausencia de derrame pleural. Broncoscópicamente el tumor debe asentar a no menos de 2 cm de la carina.
T ₃ 1	Tumor del vértice que invade estructuras extrapulmonares contiguas
T ₃ 2	Tumor de cualquier tamaño con atelectasia de todo el pulmón, invasión de pared torácica o derrame pleural transudativo sin células neoplásicas.
T ₃ 3	Tumor de cualquier tamaño con derrame pleural exudativo, invasión mediastinal o tumor asentado a menos de 2 cm de la carina.

Ganglios linfáticos (N)

N ₀	Ausencia de adenopatías
N ₁	Adenopatías hiliares ipsilaterales
N ₂ 1	Adenopatías subcarinales o mediastinales bajas (por debajo de la mitad inferior de la tráquea torácica).
N ₂ 2	Adenopatías mediastinales altas
N ₂ 3	Adenopatías contralaterales

Metástasis (M)

M ₀	Ausencia de metástasis
M ₁	Metástasis de los ganglios escalénicos y/o supraclaviculares
M ₂	Metástasis a otros ganglios
M ₃	Metástasis a órganos alejados

Clasificación francesa quirúrgica TNM (1975)¹⁶

Puede observarse que esta clasificación resultó completa, efectuada después de la resección quirúrgica y verificada por hallazgos operatorios y anatómo patológicos.

Merecen destacarse las siguientes características:

- Hace una discriminación detallada de los tumores mayores de 3 cm, subdividiéndolos en 3 grupos según el tumor esté localizado (T₂1), invade pleura visceral (T₂2) o comprometa exclusivamente el bronquio fuente (T₂3).
- El compromiso del mediastino o la invasión de estructuras parietales caracteriza a los tumo-

TABLA 10
Tumor primario

T ₁	Tumor menor de 3 cm sin invasión pleural y sin evidencia broncoscópica de invasión del bronquio fuente.
T ₂ 1	Tumor mayor de 3 cm sin invasión del bronquio fuente
T ₂ 2	Tumor de cualquier tamaño que invade localmente la pleura visceral o se adhiere a la pleura parietal
T ₂ 3	Tumor de cualquier tamaño que compromete el bronquio fuente sin invadir carina
T ₃ 1	Tumor de cualquier tamaño que compromete localmente el mediastino (carina, pericardio, aurícula, etc...) pero sin adenopatías metastásicas.
T ₃ 2	Tumor del surco superior con invasión parietal. Tumor de cualquier tamaño que invade pared torácica y/o diafragma.
T ₃ 3	Tumor con derrame pleural neoplásico (presencia de células malignas)
<i>Ganglios linfáticos</i>	
N ₀	Ausencia de adenopatías metastásicas demostrables
N ₁	Diseminación a los ganglios próximos al tumor que son removidos con la pieza operatoria (bronquiales o interlobares)
N ₂	Diseminación a los ganglios hiliares ipsilaterales, subcarinales, laterotraqueales inferiores y del ligamento triangular (son resecaos aparte)
N ₃	Diseminación a los ganglios del mediastino superior, supraclavicular contralateral y subdiafragmáticos.
<i>Metástasis</i>	
M ₁	Metástasis solitaria aislada (se excluyen ganglios linfáticos)
M ₂	Metástasis múltiples

res T₃. A su vez diferencia con mucha especificidad aquellos tumores que comprometen estructuras exclusivamente mediastinales (sin adenopatías) (T₃1) y aquellos con derrame pleural neoplásico probado (T₃3).

- En relación a los ganglios linfáticos separa netamente aquellos que normalmente se extraen con la pieza operatoria (N₁) de los otros que requieren maniobras quirúrgicas extras para su remoción (N₂) o bien escapan a los límites del tórax (N₃).

- Finalmente particulariza el hallazgo de metástasis cuando esta es aparentemente "única" o aislada. El agrupamiento por estadios fue adoptado del de Carr⁴⁹ y resultó como sigue:

TABLA 11

E _i	T ₁ N ₀ M ₀
	T ₁ N ₁ M ₀
	T ₂ 1 N ₀ M ₀
E _{ii}	T ₂ 1 N ₁ M ₀
	T ₂ 2 N ₀ M ₀
	T ₂ 2 N ₁ M ₀
E _{iii}	T ₂ 3 N... M...
	T ₃ 1 T ₃ 2 T ₃ 3 N... M...
	Todos los N ₂ y N ₃
	Todos M ₁ o M ₂

TABLA 12

Estadio	TNM	Supervivencia actuarial a 5 años %
I	T ₁ N ₀	47
	T ₁ N ₁	
	T ₂ 1 N ₀	
II	T ₂ 1 N ₁	29
	T ₂ 2 N ₀	
	T ₂ 2 N ₁	
III	T ₂ 3	16
	T ₃ 1 T ₃ 2 T ₃ 3	
	N ₂ N ₃	

Como dijimos anteriormente, en 1981 Merlier y cols.⁵⁰ publicaron la experiencia del Hospital Marie Lannelongue sobre 1285 pacientes resecaos, tomando como referencia el Sistema Francés de clasificación. En ningún paciente fue detectada metástasis antes de la cirugía. Transcribimos a continuación la supervivencia actuarial a 5 años para cada uno de los estadios¹⁴⁻⁶⁰.

Sin entrar en un análisis minucioso de los resultados de esta experiencia, resulta de interés destacar algunos aspectos de la misma.

1. El pronóstico de los pacientes (supervivencia a 5 años) de acuerdo al factor T empeoró en la medida que T₁ ascendía a T₃ (50% para T₁ y 9% para T₃).

2. La presencia de adenopatías mediastinales (N₂ o N₃) empeoró significativamente la perspectiva de supervivencia a 5 años con respecto a la invasión sólo de los ganglios bronquiales o interlobares. No hubo diferencia significativa, en cambio, entre N₂ y N₃ (N₂: 45%; N₃: 30%; N₂: 12%; N₃: 5%).

3. Mencionan la importancia que podría tener la presencia de múltiples embolias tumorales en el pronóstico alejado. Atribuyen a esta posibilidad el hecho que algunos pacientes $T_1 N_0$ hayan evolucionado peor que aquellos con N_2 .

4. Hacen notar que el compromiso de la pleura ($T_2 2$), la pared torácica ($T_3 2$) o el mediastino ($T_3 1$) limitan la supervivencia alejada post-resección.

5. Encuentran diferencias significativas ($p < 0.001$) en la supervivencia a 5 años entre los estadios I, II y III (Tabla 12).

6. En el estadio I se notó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.002$) entre $T_1 N_0$ y $T_1 N_1$ pero ninguna entre $T_1 N_1$ y $T_2 1 N_1$ clasificado este último como EII. Resulta entonces que lo que debiera caracterizar al estadio I es la ausencia de adenopatías (N_0) y desde ya también de metástasis (M_0) cualquiera pueda ser el tamaño del tumor primario. De modo que el $T_1 N_1$ debería ser excluido del E_I y agrupado como E_{II} igual que $T_2 1 N_2$.

7. Concluyen remarcando la necesidad, en el futuro, de ahondar sobre un número de aspectos aún no aclarados y que podrían tener importancia pronóstica relevante. Estos son:

- Tumores de más de 10 cm. de diámetro
- Distancia del tumor a la sección quirúrgica del bronquio
- Mejor discernimiento topográfico de los ganglios linfáticos bronquiales, interlobares o hiliares (N_1-N_2)
- Necesidad de identificar con mayor precisión la ubicación de los ganglios comprometidos y obtener mejor información sobre su tamaño, número en cada localización, grado de compromiso histológico y si la invasión es o no continúa a lo largo de la cadena linfática.

NUEVO SISTEMA INTERNACIONAL. MODIFICACIÓN DE MOUNTAIN DE 1986

El grupo de trabajo sobre cáncer pulmonar perteneciente a la AJCC conjuntamente con la UICC desarrollaron un nuevo sistema de estadificación, el cual fue presentado por Mountain en 1985, durante la 4ª Conferencia Mundial sobre cáncer de pulmón²⁹. En realidad constituye una modificación de los anteriores y establece un nuevo reagrupamiento por estadios basado en los criterios del TNM previamente mencionados (Fig. 16-19).

Esta nueva clasificación (aprobada por la AJCC y UICC) intenta unificar en su nomenclatura los di-

versos sistemas empleados en el mundo y al mismo tiempo corregir algunas deficiencias mostradas en los agrupamientos descriptos previamente (Tabla 13). Se tomó una base de datos sobre 3753 pacientes en función de las definiciones clásicas TNM de la AJCC (2749 pertenecían al Hospital Anderson y 1004 fueron tratados por el Instituto Nacional del Cáncer - LCSG).

TABLA 13
Nuevo Sistema Internacional de Estadificación
(1986)²⁷ Agrupamiento por estadios

Carcinoma oculto	
$T_x N_0 M_0$	Secreciones broncopulmonares conteniendo células malignas, pero sin otra evidencia de tumor primario o de metástasis a los ganglios linfáticos regionales o a distancia.
Estadio 0	
$T_{is} N_0 M_0$	Carcinoma in situ
Estadio I	
$T_1 N_0 M_0$	Tumor que puede ser clasificado T_1 o T_2 sin metástasis ganglionares ni a distancia.
$T_2 N_0 M_0$	
Estadio II	
$T_1 N_1 M_0$	Tumor clasificado como T_1 o T_2 con metástasis en los ganglios linfáticos peribronquiales o hiliares ipsilaterales únicamente.
$T_2 N_1 M_0$	
Estadio III_A	
$T_3 N_0 M_0$	Tumor que puede ser clasificado como T_3 sin metástasis ganglionares o con metástasis limitadas a los ganglios peribronquiales, hiliares ipsilaterales y mediastinales ipsilaterales. También son incluidos los tumores T_1 y T_2 que han metastatizado a nivel de los ganglios ipsilaterales mediastinales únicamente. Cualquier tumor más extenso que T_3 o cualquier tumor con adenopatías supraclaviculares o mediastinales contralaterales. Cualquier tumor con derrame pleural maligno pero sin evidencia de metástasis a distancia.
$T_3 N_1 M_0$	
$T_1 N_2 M_0$	
$T_2 N_3 M_0$	
$T_3 N_2 M_0$	
Estadio III_B	
Cualquier	Cualquier tumor con diseminación cualquier T , cualquier N , M_1 metastásica a distancia.
$T, N_3 M_0$	
Cualquier	
T_4, N, M_0	

Extraído de Mountain CF: Un nuevo sistema de estadificación internacional para cáncer de pulmón. *Chest* 89 (Suppl.): 225S-233S, 1986

Se reelaboró un nuevo conjunto de definiciones para los descriptores TNM con el objeto de mejorar algunos de los problemas de las clasificaciones previas (Tabla 14).

Si bien la Tabla 14 establece claramente las pautas para determinar cada uno de los descriptores TNM, resulta interesante recalcar los siguientes hechos:

- Fue modificada la definición T₃, la cual ahora incorpora tumores que invaden estructuras fuera del

pulmón que resultan quirúrgicamente resecables por criterios convencionales (incluye tumores del surco superior que no invaden vértebras)

- Contrariamente, **se adiciona T₄** para describir aquellos tumores cuya invasión loco-regional es juzgada estar más allá de la resecabilidad.

- Se acepta el hecho de que aquellos derrames pleurales sin células neoplásicas demostrables no excluyen el tratamiento quirúrgico (no son T₄)

TABLA 14
Nuevo Sistema Internacional de estadificación: Clasificación TNM⁶

Tumor Primario (T)

- T_x Tumor probado por la presencia de células malignas en secreciones broncopulmonares, pero no visualizados broncoscópica o radiológicamente o todo tumor que no puede ser determinado como en una estadificación de retratamiento.
- T₀ No evidencia de tumor primario
- T_{is} Carcinoma in situ
- T₁ Tumor de 3 cm o menos en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral y sin evidencia de invasión proximal a un bronquio lobar en la broncoscopia*.
- T₂ Tumor de más de 3 cm en su diámetro mayor o un tumor de cualquier tamaño que invade la pleura visceral o presenta atelectasia asociada o neumonitis obstructiva extendiéndose a la región hilar. A la broncoscopia la extensión proximal del tumor debe estar dentro del bronquio lobar o a un mínimo de 2 cm distal a la carina. Toda atelectasia asociada o neumonitis obstructiva no debe comprometer todo el pulmón (segmentaria o lobar).
- T₃ Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica (incluye tumores del surco superior), diafragma o pleura mediastinal o pericárdica sin compromiso del corazón, grandes vasos, tráquea, esófago o cuerpo vertebral o un tumor en el bronquio fuente dentro de los 2 cm de la carina pero sin comprometer la misma.
- T₄ Tumor de cualquier tamaño con invasión del mediastino o del corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina o presencia de derrame pleural maligno**.

Compromiso ganglionar (N)

- N₀ Metástasis no demostrable en ganglios linfáticos regionales.
- N₁ Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales o hiliares ipsilaterales o ambos incluyendo extensión directa.
- N₂ Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales y subcarinales.
- N₃ Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, y escalenos o supraclaviculares tanto ipsi como contralaterales.

Metástasis a distancia (M)

- M₀ Ausencia de metástasis
- M₁ Metástasis a distancia

* El tumor superficial infrecuente de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, el cual puede extenderse proximal al bronquio fuente es clasificado como T₁.

** La mayoría de los derrames pleurales asociados con cáncer de pulmón son debidos al tumor. Sin embargo hay algunos pocos pacientes en los cuales el examen citopatológico del líquido pleural es negativo para células neoplásicas y el líquido no es ni hemorrágico ni exudado. En estos casos en los cuales el juicio clínico dicta que el derrame no está relacionado al tumor, el paciente debe ser estadificado como T₁, T₂ o T₃ sin considerar la presencia de derrame. *Extraído de Mountain CF: Un nuevo sistema de estadificación internacional para cáncer de pulmón. Chest 89 (Suppl.): 225S-233S, 1986*

TABLA 15

Tabla comparativa de los Sistemas de Estadificación de la AJCC y el Nuevo Sistema de Estadificación (Mountain-1986)

AJCC		Nuevo Sistema Internacional
I	$T_x N_0 M_0$	Oculto
	$T_{is} N_0 M_0$	0
	$T_1 N_0 M_0$	I
	$T_2 N_0 M_0$	
II	$T_1 N_1 M_0$	II
	$T_2 N_1 M_0$	
III	$T_3 N_0 M_0$	III _A
	$T_3 N_1 M_0$	
	$T_1 N_2 M_0$	
	$T_2 N_2 M_0$	
	$T_3 N_2 M_0$	
	Cualquier $T_1, N_3 M_0$ Cualquier T_4 , cualquier N_1, M_2 Cualquier derrame maligno	III _B
	Cualquier T_1 , cualquier N, M_1	IV

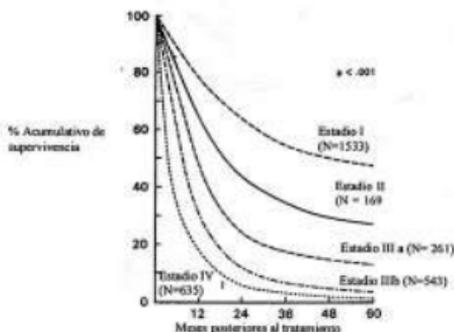


FIGURA 15

Proporción acumulativa de pacientes sobrevivientes a 5 años por estadio clínico basada sobre el Nuevo Sistema Internacional de Estadificación (Adaptado de Mountain CF: A new internacional staging system for lung cancer. Chest 89 (suppl): 225 S-233S, 1986)

• N_2 es modificado: sólo incluye adenopatías mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales. Al mismo tiempo se **agrega N_3** para aquellos casos de adenopatías hiliares o mediastinales contralaterales y escalénicas o supraclaviculares de cualquier lado.

• El estadio III queda subdividido en **2 subgrupos III_A y III_B**.

• Resultan de esta forma 7 grupos de pacientes, considerados como grupos separados el carcinoma "in situ" (E_0) y el carcinoma oculto.

La Tabla 15 establece un cuadro comparativo entre los sistemas de la AJCC y el Nuevo Sistema Internacional presentado por Mountain.

• La Figura 15 establece la proporción acumulativa de pacientes sobrevivientes a 5 años para cada estadio del cáncer pulmonar de acuerdo a la nueva estadificación arriba mencionada según la publicación de Mountain²⁹. Shields refiere una frecuencia en cada estadio de 20% para I y II; 40% para III_A y III_B y 40% para el E_{IV}.

EXPERIENCIA EN EL SECTOR DE CIRUGÍA TORÁCICA - HTAL. ITALIANO DE BS AS

En el año 1988, conjuntamente con el Dr. Caruso, presentamos a la Academia Argentina de Cirugía⁵¹, la aplicación por primera vez en nuestro país, del Nuevo Sistema de Estadificación, a 316 pacientes portadores de cáncer de pulmón no a pequeñas células. Los estudios utilizados fueron los post-quirúrgicos para los estadios I, II y algunos III, y la frecuencia para cada uno de los estadios fue la indicada en Tabla 16. En la estadificación clínica se utilizó la mediastinoscopia pre-operatoria en forma sistemática hasta 1986. A partir de esa fecha se realizó según el resultado de la TAC.

El grupo más numeroso correspondió a los pacientes con adenopatías metastásicas homolaterales y/o subcarinales clasificados como IIIA (86 casos;

TABLA 16

	%
E_1	19.9
E_{II}	10.1
E_{IIIA}	37.4
E_{IIIB}	19.6
E_{IV}	12.9

TABLA 17

	Nº casos	N_0	N_1	N_2
T_1	32	19	4	9
T_2	127	44	28	55
T_3	54	22	10	22
T_4	36	-	-	-
Total	249	85	42	86

27.2%). Como puede verse en la Tabla 16, sólo el 30% de los pacientes mostraron estadio I y II.

Sobre 249 pacientes con tumores operables, se evaluó el Factor T correlacionándolo con el Factor N, de acuerdo a la Tabla 17²¹:

Como vemos, los tumores T₁ y T₂ constituyeron el 63.8% del total, aunque sólo el 30% se hallaban en estadio I y II dado que el resto se asoció a metástasis mediastinales. De los 316 casos, únicamente el 26.8% resultó N₀. Un 24.3% correspondió a T₄ o M₁ y 48.7% presentó algún grado de compromiso ganglionar (N₁; N₂ o N₃). El grupo histológico más frecuente fue el carcinoma epidermoide (43.6%) siguiéndole el adenocarcinoma (26%) y el carcinoma indiferenciado de células grandes (15.7%). El 12.7% correspondió al carcinoma anaplásico de pequeñas células.

Del total de pacientes, 112 (35.4%) clasificaron como estadios avanzados por presentar N₂ (86) o N₃ (26). En este Grupo cabe destacar que las metástasis ganglionares fueron diagnosticadas por mediastinoscopia en 75% de los casos. En 26 pacientes la evaluación ganglionar regional correspondió a N₃, 19 de ellos con metástasis mediastinales contralaterales y 7 con adenopatías supraclaviculares²¹. Como vemos, **la mediastinoscopia reveló metástasis contralaterales en 16.9% de los casos avanzados**. Este hecho avaló nuestra posición, junto con la de otros autores, sobre el empleo de la TAC y la mediastinoscopia para evaluar cuidadosamente el factor N durante la etapa de estadificación clínica y evitar de esta forma excesos quirúrgicos. A continuación transcribo nuestras conclusiones en ese momento las cuales continúan vigentes:

- Es imprescindible efectuar una correcta evaluación y estadificación de todo portador de un cáncer de pulmón.

- Se aconseja la utilización del nuevo Sistema Internacional del año 1986

- Sólo un 30% de los casos presentados correspondieron a los estadios I y II

- Debe efectuarse una cuidadosa evaluación del Factor N antes de asumir una conducta resecionista

- La TAC tiene una sensibilidad del 90% en la detección del compromiso mediastinal metastásico. Cuando demuestra un mediastino normal se puede efectuar directamente la toracotomía y cuando evidencia imágenes patológicas debe efectuarse

una mediastinoscopia evaluativa o mediastinotomía.

Debo recalcar que actualmente defendemos las mismas premisas. En capítulos posteriores desarrollaré en profundidad el empleo de la TAC y la exploración quirúrgica del mediastino como procedimientos de estadificación clínica.

EVALUACIÓN JAPONESA DEL NUEVO SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN

Con el objeto de evaluar la modificación introducida por Mountain en el Nuevo Sistema TNM de 1986, Naruke y cols. en 1988¹⁵ analizaron los registros de 1737 pacientes operados en el Centro Nacional del Cáncer en Tokio.

Considero útil trasladar aquí esa experiencia dada la extensa casuística y la reconocida labor de este autor en el campo del cáncer pulmonar. De los 1737 pacientes resecaados, 258 mostraron metástasis a distancia (M₁). La supervivencia global a 5 años del grupo M₀ (1479 pacientes) fue 38.7% contra 7.5% de los 258 pacientes M₁. En coincidencia con la experiencia internacional, estos resultados justificaron plenamente la existencia de un Estadio IV que diferencie específicamente del resto los enfermos con metástasis alejadas.

El análisis de la supervivencia a 5 años de acuerdo al factor T y N resultó como sigue (Tabla 18).

Las diferencias fueron estadísticamente significativas y se resaltó el hecho que la supervivencia en T₄ es muy similar a la de los pacientes con metástasis alejadas (M₁). Por otra parte es suficientemente demostrativo el impacto pronóstico que significó la progresión del estado N. Resulta asimismo de interés comparar la evolución de los pacientes resecaados que presentaban derrame pleural benigno o ausencia del mismo con respecto a aquellos casos en que existía derrame pleural con células neoplásicas. La supervivencia a 5 años de los primeros fue 40% y 39.2% respectivamente mientras que de los últimos 10.7%.

TABLA 18

	%		%
T ₁	61.4	N ₀	58.3
T ₂	37.5	N ₁	40.4
T ₃	25.8	N ₂	13.8
T ₄	8.4	N ₃	0

TABLA 19

	%
E_{I_1}	65
E_{II_1}	42.9
E_{III_1}	22.2
E_{III_2}	5.8
E_{IV}	7.5

El análisis de la supervivencia a 5 años de acuerdo al estadio arrojó los siguientes resultados: (Tabla 19).

Hubo diferencia estadística significativa entre todos los estadios excepto entre III_B y IV. Si bien esto fue así para el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma, en el caso del carcinoma de células grandes solo se obtuvieron diferencias significativas entre los estadios I y II no hallándose dichas diferencias entre II- III_A , III_A - III_B y III_B -IV.

Finalmente, de la revisión de los 1737 casos, Naruke y cols. establecieron las siguientes **conclusiones**:

1. El estadio $T_1 N_1 M_0$ clasificado previamente como I_B debe pasar a E_{II} .

2. Aún cuando los tumores del bronquio fuente sobrepasen los 3 cm de diámetro, si el tumor permanece intrabronquial debe ser clasificado como T_1 .

3. En aquellos casos con derrame pleural, si éste no presenta células neoplásicas debe ser clasificada con el T que le corresponde al propio tumor primario. De aquí se desprende la necesidad de realizar análisis citológico del líquido obtenido en todos los casos de derrame pleural y cáncer pulmonar.

4. Los casos N_1 deben ser divididos en 2 grupos.

a. Adenopatías intrapulmonares o peribronquiales

b. Adenopatías hiliares

A excepción del último punto, todas las demás propuestas fueron incluidas en la modificación de 1987.

Cabe destacar también, de acuerdo a las conclusiones de Naruke, que **la división del estadio III en A y B facilita el enfoque terapéutico**. En los estadios III_A la resección quirúrgica puede ser considerada teniendo en cuenta la supervivencia a 5 años de 22.2%. Contrariamente, el estadio III_B presentó una muy pobre supervivencia, similar al estadio IV. Un hecho a tener en cuenta es la sobreestadificación que puede resultar de la evaluación clínica, (40% en la experiencia japonesa).

Es por esta razón que se debe ser muy cauteloso cuando se analiza el pronóstico y la terapéutica en base exclusivamente a la estadificación clínica. En este sentido es necesario tener presente que **la estadificación clínica señala fundamentalmente el tratamiento en tanto que la estadificación anatómo patológica indica con mayor precisión el pronóstico**.

El Problema del cáncer del bronquio fuente:

Es importante remarcar algunos conceptos referidos anteriormente en el punto 2: en un análisis realizado por Naruke en 1986, la supervivencia de aquellos tumores del bronquio fuente que se limitan al mismo y no presentan metástasis ganglionares fue 80.6%. De acuerdo a los sistemas de estadificación previos, muchos casos de cáncer broncogénico temprano del bronquio principal hubieran sido definidos como T_2 o T_3 a pesar de la alta cifra de supervivencia.

ULTIMA MODIFICACION DEL SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIFICACION DEL CANCER DE PULMON (1996)

En los últimos 10 años, prácticamente en todos los países del mundo se ha utilizado el Sistema Internacional de Estadificación del Cáncer Pulmonar, aceptado por la AJCC y la UICC en 1986, el cual ha satisfecho considerablemente a la comunidad médica y ha permitido la comparación de resultados entre diferentes conductas terapéuticas a lo cual se ha agregado últimamente la evaluación de la influencia que pueden haber mostrado los nuevos marcadores biológicos.

Sin embargo, han sido reconocidas dos áreas problemáticas:

1. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados alejados entre los diferentes TNM pertenecientes a los estadios I y III_A . Esto indicaría la existencia de una heterogeneidad excesiva en el agrupamiento de los TNM.

2. Fueron utilizados 2 sistemas de clasificación de los ganglios linfáticos loco-regionales

Estos 2 aspectos controvertidos fueron resueltos en base a las propuestas de Mountain que introdujeron leves modificaciones al anterior Sistema Internacional de Estadificación, reconsiderando los criterios empleados en la agrupación por estadios de los diferentes TNM y recomendando

un nuevo esquema clasificatorio de los ganglios hilio-medias-tinales (Tabla 32 y Fig. 27). Dichas propuestas fueron adoptadas por la AJCC y la UICC^{13, 14, 19, 37}.

Básicamente se respetaron los mismos predictores TNM tal cual fueron definidos en el Sistema Internacional de Estadificación, pero se agregaron 2 nuevos conceptos:

a. Se emplea la designación T_x para señalar la presencia de **nódulos tumorales satélites** solo si éstos asientan en el lóbulo del tumor primario. La existencia de cualquier otro nódulo neoplásico en un lóbulo diferente del tumor primario se considera M_1 .

b. Se mantiene el criterio de emplear sólo 4 estadios para el agrupamiento TNM pero cada uno de ellos divididos en A y B lo que permite

TABLA 20
Descriptores TNM de acuerdo a la última revisión de Mountain (1997)³⁷

Tumor Primario (T)

- T_x Tumor primario que no puede ser establecido o tumor probado por la presencia de células neoplásicas en el esputo o lavado bronquial pero sin evidencia radiológica o broncoscópica.
- T_0 No hay evidencia de tumor primario
- T_{is} Carcinoma "in situ"
- T_1 Tumor de 3 cm o menos en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión del bronquio fuente.*
- T_2 Tumor con cualquiera de los siguientes tamaños o extensión:
Más de 3 cm en su diámetro mayor
Compromiso del bronquio fuente, con un mínimo de invasión de 2 cm distal a la carina
Invasión de la pleura visceral
- T_3 Tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo el sulcus superior), diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal o tumor en el bronquio fuente a menos de 2 cm de la carina pero sin compromiso de la carina, o atelectasia asociada a neumonitis obstructiva de todo el pulmón.
- T_4 Tumor de cualquier tamaño que invade las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, cuerpo vertebral, carina, o tumor con derrame pleural maligno o derrame pericárdico** o con nódulos satélites tumorales en el mismo lóbulo del tumor primario. Si el derrame no tiene células neoplásicas y no está directamente relacionado con el tumor, debe ser excluido como elemento de estadificación y el paciente debe ser estadificado como T_1 , T_2 o T_3 . El derrame pericárdico es considerado bajo las mismas reglas.

* Nota: El infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, el cual puede extenderse proximal al bronquio fuente también es clasificado como T_1 .

** La mayoría de los derrames pleurales asociados con cáncer de pulmón son debidos al tumor sin embargo hay unos pocos pacientes en los cuales múltiples exámenes citopatológicos del derrame pleural son negativos para células neoplásicas. En esos casos el líquido no es hemorrágico ni constituye un exudado. Cuando esos elementos y el juicio clínico dictan que el derrame no está relacionado con el tumor aquel debe ser excluido como un elemento de estadificación y el paciente debe ser estadificado como T_1 , T_2 o T_3 . El derrame pericárdico es clasificado de acuerdo a las mismas reglas.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- N_x Los ganglios no pueden ser determinados
- N_0 Ausencia de metástasis ganglionares
- N_1 Ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales metastásicos y ganglios intrapulmonares comprometidos por extensión directa del tumor primario.
- N_2 Ganglios mediastinales y/o subcarinales metastásicos
- N_3 Metástasis en los ganglios mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales.

Metástasis a distancia (M)

- M_x No puede establecerse la presencia de metástasis
- M_0 Ausencia de metástasis
- M_1 Presencia de metástasis. Nódulos tumorales separados del tumor primario que asientan en diferentes lóbulos.

identificar 6 sub-grupos más específicos de pacientes.

La Tabla 20 desarrolla las definiciones actuales de las descripciones

La Tabla 21 muestra el agrupamiento por estadios de acuerdo a la última modificación de 1996.

Las definiciones para estadificación clínica, quirúrgica, anátomo-patológica, de retratamiento y de autopsia permanecen inmodificadas.

Subdivisión del Estadio I en A y B

Se acepta que los resultados del tratamiento en los pacientes con tumores $T_1 N_0 M_0$ son significativamente mejores que los de cualquier otro grupo diferenciándose asimismo del $T_2 N_0 M_0$ (Fig. 20 y 21).

Una experiencia sobre 5319 pacientes tratados por cáncer primario pulmonar provenientes del Hospital Anderson y del Instituto Nacional del Cáncer

(LCSG) mostró las siguientes supervivencias a 5 años¹⁹ (Tabla 22):

Estos resultados parecen demostrar 2 cosas: a) Los pacientes con tumores menores de 3 cm de diámetro presentan menor probabilidad de metástasis ocultas alejadas. b) El riesgo de secundarismos subclínicos está relacionado con el tamaño del tumor, el compromiso de la pleura visceral y el fenotipo invasor de los tumores T_2 .

Otras estadísticas avalan estos conceptos. Flehinger y cols.²⁰ comunican una supervivencia acumulativa a 5 años de 67% en los estadios I_A y de 57% en los I_B después de resección completa. Si bien las diferencias en los porcentajes de supervivencia para ambos estadios suelen ser menores para la estadificación anátomo-patológica que para la estadificación clínica, aún así permanecen estadísticamente significativas¹⁴.

Subdivisión del Estadio II en A y B

También en este estadio el tamaño del tumor primario y la invasión pleural parecen relacionarse con la supervivencia, de acuerdo a la Tabla 23.

La supervivencia acumulativa para los pacientes $T_3 N_0 M_0$ resultó similar a la de aquellos $T_2 N_1 M_0$ (22 y 24%) motivo por el cual se juzga lógico incluir $T_3 N_0 M_0$ como II_B .

Finalmente la supervivencia acumulativa a 5 años para cada TNM del estadio II fue¹⁹: (Tabla 24).

Existe diferencia significativa en la supervivencia acumulativa entre $pT_1 N_1 M_0$ (II_A) y $pT_2 N_1 M_0$ - $pT_3 N_0 M_0$ (II_B).

TABLA 23
Estadio $II_{A/B}$. Pacientes vivos a 5 años

		%
E_{IIA}	$T_1 N_1 M_0$	34
E_{IIB}	$T_2 N_1 M_0$	24
	$T_3 N_0 M_0$	

TABLA 24

	%
$pT_1 N_1 M_0$	55
$pT_2 N_1 M_0$	39
$pT_3 N_0 M_0$	38

TABLA 21
Agrupamiento por estadios - Subgrupos TNM⁷

Estadio O	Carcinoma "in situ"
Estadio I_A	$T_1 N_0 M_0$
Estadio I_B	$T_2 N_0 M_0$
Estadio II_A	$T_1 N_1 M_0$
Estadio II_B	$T_2 N_1 M_0$ $T_3 N_0 M_0$
Estadio III_A	$T_3 N_1 M_0$ $T_1 N_2 M_0$ $T_2 N_2 M_0$
Estadio III_B	$T_3 N_2 M_0$ $T_4 N_0 M_0$ $T_4 N_1 M_0$ $T_4 N_2 M_0$ $T_1 N_3 M_0$ $T_2 N_3 M_0$ $T_3 N_3 M_0$ $T_3 N_3 M_0$
Estadio IV	cualquier T cualquier N M_1

De Mountain CF. Revision of the International System for staging lung cancer. Chest 1997; 111: 1710-1717

TABLA 22

E_{IA}	61%
E_{IB}	38%

En conclusión: la subdivisión del estadio II en A y B remarca la importancia pronóstica del tamaño del tumor primario y su asociación con adenopatías intrapulmonares y/o hiliares metastásicas (Fig. 22).

Subdivisión del estadio III en A y B

Estadio III_A (Fig. 23) incluye 4 subgrupos: (Tabla 25).

Las características de tamaño, localización y fenotipo invasor de T₁, T₂ y T₃ están aparentemente relacionadas con la existencia de adenopatías y las pobres cifras de supervivencia.

Estadio III_B incluye (Fig. 24) (Tabla 26).

Recuérdese que se ha agregado T₄ para diferenciar aquellos tumores primarios que presentan un nódulo satélite en el mismo lóbulo.

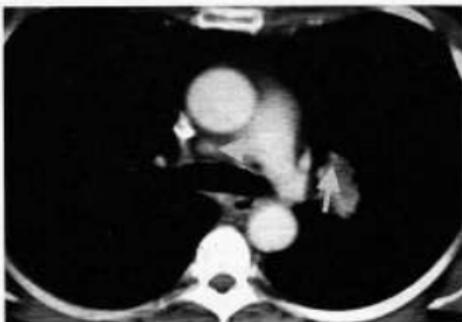


FIGURA 23

Cáncer de pulmón T₂ N₂ M₀: (E_{III_A}) Adenopatía metastásica confirmada por mediastinoscopia

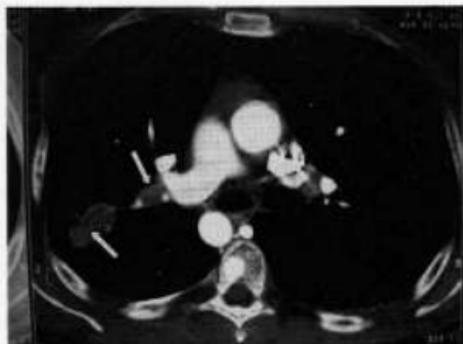


FIGURA 22

Cáncer de pulmón con adenopatía hilar: T₁ N₁ M₀ (E_{III_A})

TABLA 25

T ₁ N ₂ M ₀
T ₂ N ₂ M ₀
T ₃ N ₂ M ₀
T ₃ N ₁ M ₀

TABLA 26

	T ₄	N ₀₊₂	M ₀
Cualquier	T	N ₃	M ₀

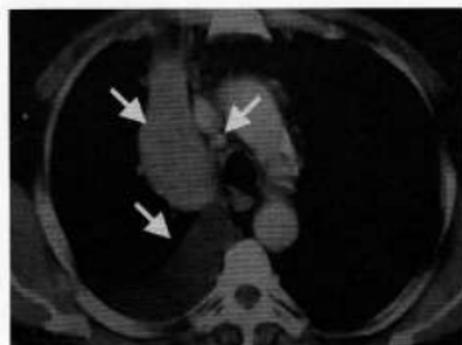


FIGURA 24

Cáncer de pulmón: derrame pleural con presencia de células neoplásicas, atelectasia y adenopatía mediastinal. T₄ N₂ M₀ (E_{III_B})

La Tabla 27 transcribe los porcentajes de supervivencia acumulativa a 3 y 5 años para los estadios clínicos III A y B y anatómo patológicos III_A

Se destaca la mejor supervivencia cuando se considera el TNM anatómo-patológico en lugar de la clasificación clínica.

Estadio IV: Incluye todos los pacientes con metástasis alejadas o nódulos tumorales en un lóbulo distinto al del tumor primario (M₁), independientemente del T y del N. (Fig. 25, 26 y 43).

La supervivencia acumulativa a 1 y 5 años fue de 20% y 1% respectivamente.

TABLA 27

	TNMC	3 años %	5 años %	TNMP	3 años %	5 años %
III _A	T ₃ N ₁ M ₀	12	9	T ₃ N ₁ M ₀	30	25
	T ₁₋₂₋₃ N ₂ M ₀	19	13	T ₁₋₂₋₃ N ₂ M ₀	32	23
III _B	T ₄ N ₀₋₁₋₂ M ₀	10	7			
	T ₁₋₂₋₃₋₄ N ₃ M ₀	6	3			

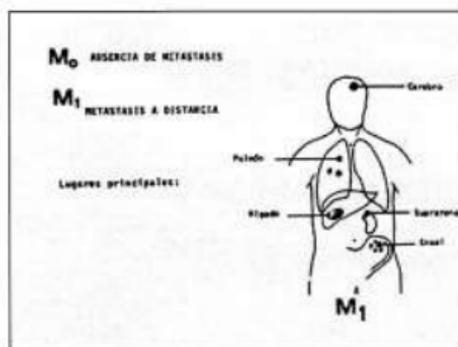


FIGURA 25

Sitios más frecuentes de metástasis del cáncer pulmonar

A modo de resumen: esta última modificación conserva la integridad del sistema TNM utilizado con éxito durante los últimos 10 años **pero establece subdivisiones en los estadios I, II y III que hacen más homogéneos y comparables los resultados terapéuticos** de cada uno de los TNM integrantes de cada estadio. Este hecho permite racionalizar con mejor criterio la estrategia de tratamiento facilitando la realización de protocolos de investigación clínica al agrupar pacientes con similares opciones terapéuticas y expectativas de vida.

Resulta de interés mencionar los siguientes aspectos:

1. Si bien existen algunas variaciones en la supervivencia entre distintas instituciones, las mismas se relacionan a la extensión empleada en las pautas evaluativas pre-tratamiento y a la mayor o menor exigencia en la selección de los pacientes. La exactitud de la estadificación se ve influenciada

por la **minuciosidad empleada en el muestreo ganglionar mediastinal** efectuado durante el acto quirúrgico y por el esmero puesto por el patólogo en el **estudio de la pieza operatoria**³⁷. En este sentido, cuanto más extensamente es evaluado un paciente más probablemente migrará su estadio a aquellos que denotan enfermedad avanzada por lo cual un número decreciente de pacientes se ubicarán en los estadios "tempranos". Esta observación fue denominada "fenómeno Will Rogers"³⁸ y determina una mejor supervivencia en cada uno de los estadios³⁷.

2. Un problema no menor que puede sesgar el proceso de estadificación es la falta de un muestreo ganglionar mediastinal suficientemente normatizado. La escasa toma de muestras ganglionares de cada uno de los grupos puede llevar a incluir en estadio I A o B a pacientes que en realidad son N₁ o N₂ con lo cual la supervivencia en los estadios tempranos se verá afectada. Una estadificación adecuada debe contar **por lo menos con el muestreo de 3 grupos ganglionares**³⁷.

3. En lo que respecta al estudio de la pieza operatoria por parte de los patólogos, recientemente fue publicado por el Colegio Americano de Patólogos³⁹ conjuntamente con la Asociación de Directores de Patología Anatómica y Quirúrgica un protocolo práctico que normatiza el examen de las piezas de resección quirúrgica por cáncer de pulmón. El objetivo es **uniformar los informes anatómo-patológicos** en esta patología. Resulta obvia la conveniencia que los patólogos adopten estas directivas para tornar comparables sus informes.

4. Este sistema de estadificación propuesto por Mountain y Dresler **no toma en cuenta la invasión vascular, linfática ni perineural del tumor**, como pautas clasificatorias. Sin embargo algunos autores han observado una influencia evidente

sobre el pronóstico alejado cuando el tumor compromete las estructuras mencionadas^{54, 55}.

5. En una publicación de 1996, Brundage y Mackillop⁵⁶ se abocaron al problema de investigar las razones por las cuales las conductas clínicas publicadas no eliminaron la falta de consenso en relación al tratamiento más conveniente en los casos de tumores localmente avanzados. Estos autores encontraron un cierto grado de diversidad y heterogeneidad en el establecimiento de los diferentes estadios de la enfermedad que impidió generalizar los resultados de las conductas clínicas adoptadas en esa población específica. Se podría esperar que la mayor especificidad clasificatoria de los subgrupos propuestos por Mountain y Dressler en esta última modificación de 1996 allane este problema al hacer **más fácilmente reproducibles y comparables los criterios de selección de los pacientes.**

6. Si bien estas pautas para establecer la extensión anatómica del cáncer pulmonar y agrupar estadios reproducibles y comparables que permitan analizar resultados terapéuticos y pronósticos de supervivencia fueron utilizados fundamentalmente para clasificar aquellos cánceres de pulmón no a pequeñas células ("non small cell lung cancer"), podrían ser utilizados también en la estadificación del cáncer indiferenciado de células pequeñas ("oat-cell carcinoma"). Las características particulares en la evolución biológica de este tipo de neoplasia y el grado de extensión anatómica habitual en el momento del diagnóstico hizo que este Sistema Internacional de Estadificación TNM no haya sido validado para dichos tumores. La mayoría de los oncólogos hoy día prefieren separarlos en 2 categorías: estadio "limitado" de la enfermedad y estadio "extendido". El primero implica que la enfermedad evidenciable permanece dentro del tórax. **(Ver más adelante "el problema del carcinoma anaplásico")**

APLICACIÓN DE LA ÚLTIMA MODIFICACIÓN DEL SISTEMA INTERNACIONAL A NUESTRA CASUÍSTICA

Aplicando los descriptores TNM según esta última modificación del Sistema Internacional, hemos re-estadificado 733 pacientes portadores de cáncer pulmonar evaluados en nuestro sector durante el período que se extiende desde el año 1975 al 2002. Dado que en 1986 se produjo la incorporación de la TAC en la institución, la cual comenzó

a ser empleada en forma rutinaria para la evaluación clínica de los pacientes, hemos dividido la población estadificada en 2 períodos: 1975-1986 y 1986-2002.

Las Tablas 28 y 29 muestran la frecuencia por estadio. En los estadios compuestos se consigna el número de pacientes según los diferentes TNM pertenecientes a cada uno de ellos.

En la Tabla 29 se han tomado globalmente los estadios, divididos cada uno de ellos en 1^{er} y 2^o período. En el 1^{er} período, la mediastinoscopia evaluativa fue empleada sistemáticamente en todos los pacientes potencialmente resecables, previamente a la toracotomía y durante el mismo acto operatorio. Durante el 2^o período, como se expondrá más adelante, la mediastinoscopia sólo se empleó cuando la TAC mostró adenopatías sospechosas de metástasis (ganglios claramente visibles, grupos ganglionares o adenopatías mayores de 1 cm).

Las pautas de estadificación clínica fueron:

- Período 1975-1979: centelleograma óseo, centelleograma hepático, tomografía lineal (simple u oblicua 55°) y mediastinoscopia sistemática.

TABLA 28

Estadio	1975-1986	%	1986-2002	%
	Sin TAC		Con TAC	
I _A	19	6	80	19.2
I _B	44	14	98	23.5
II _A	4	1.3	14	3.4
II _B	28	8.9	26	6.2
	22	6.9	19	4.6
III _A	86	27.2	95	22.8
	10	3.2	3	0.7
III _B	26	8.2	14	3.3
	36	11.4	32	7.7
IV	41	12.9	36	8.6
Total	316	100	417	100

TABLA 29

		I	II	III	IV
		%	%	%	%
1 ^{er}	Período	20	17.1	50	12.9
2 ^o	Período	42.7	14.2	42.5	8.6

• Período 1979-1986: se reemplazó el centellograma hepático por la ultrasonografía.

• Período 1986-2002: TAC de tórax y abdomen superior (hígado, suprarrenales), centellograma óseo y ecografía hepática. TAC de cerebro sólo ante síntomas focales. En el último año, TAC cerebral ante diagnóstico conocido de adenocarcinoma. En casos seleccionados se practicaron punciones-biopsia transparietales para confirmar focos metastáticos (hepáticos, óseos, suprarrenales, etc...)

Del análisis de las tablas precedentes podríamos deducir algunas conclusiones:

1. La estadificación utilizada en los estadios I y II fue la anatómo-patológica dado que esos pacientes fueron todos resecados.

2. En el estadio III_A la gran mayoría de los pacientes no fueron operados ya que para nosotros el N₂ siempre ha sido factor excluyente de la cirugía, de modo que fundamentalmente, en esos pacientes como así también en los estadios III_B y IV, la estadificación considerada fue la clínica (C_E). Sólo unos pocos casos con mediastinoscopia negativa pasaron al estadio III después del estudio de la pieza operatoria, en función de la baja tasa de falsos negativos de ese procedimiento (alto VPN)

3. El 2º período duplicó el número de pacientes en estadios I. Esto debe ser atribuido a un mayor énfasis puesto en la detección de estadios tempranos a medida que se consolidó el sector tanto en el aspecto quirúrgico como clínico (neumonología) y a la introducción de la TAC que permitió diagnosticar tumores más pequeños.

4. Llamativamente existen pocas diferencias estadísticas entre ambos períodos para los estadios II, III y IV. Esto puede adjudicarse a que, si bien en el 1º período carecíamos de TAC, la mediastinoscopia transcervical fue realizada en forma sistemática antes de la toracotomía, lo cual traduce en alguna forma las bondades del procedimiento.

5. En concordancia con el resto de los autores, el estadio III resultó el más numeroso y de éste el III_A. Una experiencia similar fue comunicada por Esteve y Newton en 1985*.

6. Es posible que muchos pacientes en estadio III_B, con técnicas actuales como TAC de alta re-

solución, TAC 3D, punción transparietal, PET, ultra-sonografía, etc... se hubieran ubicado en estadio IV. Si bien este estadio no aumentó sino que aparentemente disminuyó, lo que ha ocurrido en realidad es que muchos de estos pacientes no fueron derivados a nuestro Sector sino directamente al Dto. de Oncología Clínica, estadificados por métodos poco cruentos (radiología intervencionista) y no están contabilizados en nuestra casuística.

VISIÓN CRÍTICA DE LA ÚLTIMA MODIFICACIÓN DEL SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIFICACIÓN

Si bien las pautas estadificadoras introducidas por Mountain en 1996 fueron internacionalmente aceptadas, algunos autores han elevado una opinión crítica sobre ciertos aspectos de esta clasificación. En este sentido resultan interesantes los cuestionamientos a la misma expresados por Bucheri y Ferrigno¹². Estos autores, sobre una casuística de 1296 pacientes consecutivos con cáncer de pulmón, se plantean 3 interrogantes:

1. Cómo funciona este sistema de estadificación cuando es aplicado a poblaciones no seleccionadas?

2. En qué medida puede generalizarse este sistema a partir de información validada en Centros altamente calificados e hiperselectivos?

3. La nueva modificación de 1997 mejoró la capacidad pronóstica en relación a la de 1986?

La Tabla 30 muestra los resultados de supervivencia en base al método de Kaplan-Meier.

Después de un minucioso análisis estadístico los autores mencionados arriban a la conclusión que en lo que hace al pronóstico, esta nueva versión **no resulta mejor que la de 1986**. Además refieren que para obtener un real mejoramiento de la capacidad pronóstica **se debería emplear el TNM sin agrupamiento por estadios**. Asimismo, otros autores han discutido algunas desventajas de los cambios introducidos^{57, 58}. En función del impacto pronóstico Inove y cols.⁵⁹ cuestionaron la oportunidad de dividir el estadio I en A y B, Mizushima y cols.⁶⁰ dudan sobre la conveniencia de pasar T₃ N₀ M₀ a estadio IIB, Yano M y cols.⁶¹ sobre la utilidad de determinar el rol de los nódulos satélites y Rami Porta⁶² reconsidera la necesidad del estadio IIA (1% de la población total en la experiencia de Bucheri y Ferrigno).

En opinión de Bucheri y Ferrigno¹², el reordenamiento introducido en el nuevo sistema de estadifi-

* Esteve H, Newton A. Estadio de los carcinomas broncogénicos a su ingreso al Htal. Universitario. Prensa Méd Argent 1985; 72: 69

TABLA 30

Resultados del análisis de Kaplan-Meier 17 (G. Bucherl y D. Ferrigno, Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer. Chest 2000; 117: 1247-1255)

Factor	Sobrevida estimada (semanas)			95% de la mediana IC*	Estado del paciente	
	25° Percentilo	Mediana	75° Percentilo		Muerto	Vivo
Todos los casos (n:1.296)						
Estadios - 1986						
I	530	119	51	81-157	127	98
II	138	64	37	44-85	58	12
III _A	64	38	20	33-44	237	39
III _B	59	34	17	29-40	241	39
IV	40	20	9	17-22	400	45
Estadios 1997**						
I _A	585	245	77	51-439	42	51
I _B	395	98	34	65-131	85	47
II _A	280	61	53	51-72	10	3
II _B	109	50	19	40-58	93	17
III _A	63	40	23	34-45	192	31
Estadios patológicos						
n: 299 Estadios - 1986***						
I	809	313	92	151-474	67	75
II	279	101	46	0-209	19	8
III _A	209	69	30	26-113	41	17
III _B	54	36	23	24-48	36	7
IV	41	23	12	13-32	26	3
Estadios - 1997****						
I _A	586	338	113	23-653	26	35
I _B	809	263	63	79-492	41	40
II _A	64	61	11	26-97	6	2
II _B	242	138	51	87-189	21	12
III _A	133	47	28	30-64	33	11

*IC: Intervalo de confidencialidad. ** Se omitió información para estadios IIIB y IV, dado que son los mismos para el agrupamiento de 1986. ***Rango de estadística. 105: $p < 0.001$ ****Rango de estadística. 105: $p < 0.001$

ficación ha fallado en mejorar la capacidad pronóstica, la que dependerá finalmente del grado de exactitud con que los descriptores TNM cuantifiquen anatómicamente la enfermedad. Concluyen que debido a que **una variable derivada no puede ser más informativa que las variables que le dan origen** resulta imposible mediante el agrupamiento de variables ir más allá que con cada una de las variables originales cualquiera sean sus posibles combinaciones.

Margolis⁶³, en 1998, remarcó que no es necesario el agrupamiento de los múltiples y diferen-

tes subgrupos TNM en estadios. Este autor propone sólo registrar el TNM con lo cual se obtendría un mayor potencial pronóstico y más alta especificidad.

En conclusión, según términos de Leong y cols.⁵⁸, podrían establecerse las siguientes metas en el uso de un sistema de estadificación:

1. Estandarizar la descripción de la enfermedad
2. Predecir un pronóstico
3. Orientar el tratamiento
4. Facilitar la investigación clínica y comparación de resultados.

Siguiendo con los conceptos de Buccheri y Ferrigno¹², la premisa fundamental de un Sistema de Estadificación debe ser la de **identificar pacientes con similar pronóstico** para su empleo en investigación y práctica clínica. La revisión de Mountain de 1996 persiguió el objetivo de una mejor caracterización de los diferentes estratos pronósticos, lo cual fue intentado subdividiendo los estadios en un mayor número de subgrupos mediante la reorganización de los descriptores TNM. Según los mismos autores, **este objetivo no fue logrado** y el próximo Comité encargado de una nueva revisión (la cual se hará en el año 2006) deberá considerar las ventajas y desventajas de mantener esta clasificación.

TAMAÑO DEL TUMOR PRIMARIO Y SUPERVIVENCIA ALEJADA. CONSTITUYEN LOS 3 CM. UN UMBRAL ADECUADO PARA DIVIDIR EL E₁ EN SUBGRUPOS A Y B?

Aún cuando los Sistemas de Estadificación del Cáncer Pulmonar han sufrido repetidas actualizaciones, los criterios para clasificar el tamaño del tumor primario (Factor T) han permanecido inmodificados durante los últimos 25 años. Por otra parte resulta trascendental que una clasificación anatómica de los tumores se fundamente sobre bases sólidas. En este sentido, el agregado o la modificación de nuevos factores pronósticos solo debería considerarse justificado si demuestra ser útil en su capacidad de mejorar el estado predictivo o aumentar la exactitud de la clasificación estadificatoria¹³. Como hemos visto anteriormente, algunos autores han establecido que, tal cual era de esperar, el valor predictivo de los descriptores TNM resulta más exacto y específico que los estadios que surgen de su agrupamiento¹². En pacientes portadores de cáncer de pulmón resecaados con intención curativa (estadios I-III_A) los análisis univariados **no** han validado el valor pronóstico de las divisiones del Factor T según diferentes tamaños del tumor primario^{64, 65}. Contrariamente a este concepto, Shields⁶⁶ encontró compromiso creciente de los ganglios mediastinales a medida que aumenta el tamaño del tumor primario. Higgins⁶⁷, Soorae y Abbey Smith⁶⁸, Freise⁶⁹ y Treasure y Belcher⁷⁰ hallaron mejor pronóstico de supervivencia en pacientes con T₁ que con T₂. No obstante las evaluaciones pronósticas mediante el empleo de análisis multifactoriales constituyen pasos necesarios para

acrecentar nuestra capacidad predictiva, también es cierto que cada factor del TNM utilizado para medir la extensión anatómica del cáncer debe ser analizado independientemente.

De acuerdo a una publicación de Ginsberg y cols. de 1997, el grupo de Consenso de la Asociación Internacional para el estudio del Cáncer Pulmonar (IASLC) ha hecho notar que la construcción de escalas pronósticas utilizando datos recolectados anteriormente a 1980 puede ser cuestionable⁷⁰. Por este motivo, considera, entre otros puntos, que se requiere la confirmación del valor pronóstico independiente del tamaño tumoral en T₂ (3 cm versus 4 cm versus 5 cm, etc...)

Recientemente López-Encuentra y cols. del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumonología y Cirugía Torácica (GCCB-S)¹¹ efectuaron un análisis multicéntrico prospectivo sobre 1020 pacientes con resección completa (excluidos los Ca indiferenciados a células pequeñas) estadificados como p_A y p_B, con el objetivo de establecer una relación pronóstica específica entre supervivencia y tamaño tumoral. Dicho análisis puntualizó la existencia de 4 grupos pronósticos distribuidos de acuerdo al tamaño del tumor primario (Tabla 31). En dicha Tabla se aprecia la supervivencia según los diferentes estratos del tamaño tumoral¹¹:

Como se desprende de la misma, la supervivencia de los tumores de 4.1-7 cm de 0.49 es peor que la determinada para el estadio II_A (0.55) según Mountain¹⁹. Asimismo, para los tumores mayores de 7 cm, el pronóstico a 5 años resultó 0.38, similar a los reportados por Mountain¹⁹ para los estadios pT₂ N₁ M₀ y pT₃ N₀ M₀ (II_B) de 0.39.

Otra conclusión que puede extraerse de la Tabla anterior es que el valor de 3 cm tomado como referencia del tamaño tumoral para subdividir el estadio I en A y B carece de significancia estadística.

Las comparaciones entre ambas series (GCCB-S y Mountain) resultarían adecuadas ya que ambas poblaciones reúnen similares características: estadificación patológica, carcinomas no oat-cell, resección completa y exclusión de la mortalidad operatoria. Watanabe, en 1991 consideró un diámetro tumoral de 5 cm como umbral pronóstico y propuso dividir el T₂ en A y B según el tumor primario fuera mayor o menor de ese tamaño⁷¹. Bouchardy y cols.⁷² hallaron correlación con la supervivencia cuando el umbral era de 4 cm.

TABLA 31

Grupos	Tamaño del tumor en cm	Nº	Supervivencia (5 años)
A	0-2	147	0.63
B	2.1-4	448	0.56
C	4.1 - 7	336	0.49
D	> 7	89	0.38

Es interesante mencionar el trabajo de Jefferson y cols.⁷³ quienes tomaron como valor de referencia el volumen tumoral. Estos autores observaron un aumento lineal del riesgo de muerte en relación a un mayor volumen tumoral en cada uno de los estadios.

Como corolario a la comunicación del GCCB-S podemos decir que:

1. El diámetro de 3 cm no resulta de valor pronóstico. A una conclusión similar había llegado el GCCB-S en 1999 sobre un análisis de 2361 pacientes⁷⁴.

2. La exactitud pronóstica mejora cuando se lleva a cabo una estadificación altamente discriminativa en base exclusivamente a descriptores TNM en lugar de recurrir al agrupamiento en estadios.

3. Esta exactitud pronóstica también aumenta en la medida en que cada componente clasificatorio (T en este caso) es analizado individualmente en mayor detalle.

4. Si tomamos el estadio I_A, la estadificación de los pacientes dentro del mismo estadio no muestra diferencias de supervivencia estadísticamente significativas. A la misma conclusión llegaron Patz y cols.⁹

ESTADIFICACIÓN EN PACIENTES CON NÓDULOS SATÉLITES O 2 TUMORES SIMULTÁNEOS UNI O BILATERALES

Los pacientes portadores de un cáncer pulmonar acompañado de 1 o más nódulos satélites ha constituido un área problemática. Analizando la literatura quirúrgica internacional la estadificación en esos casos ha variado de estadio IIIB a IV según la jerarquía clasificatoria que se le otorgue a la presencia de los mencionados nódulos satélites. Estos se presentan macro o microscópicamente en aproximadamente 8% de los casos que van a resección⁶⁶.

En las estadísticas japonesas, los nódulos satélites en general son considerados como metástasis intrapulmonares (M_i) por lo cual son estadificados como estadio IV. Ishida y cols.⁷⁵, sin embargo, refirieron 28% de supervivencia en ese grupo de pacientes y Watanabe y cols.⁶⁶ reportaron que en su casuística, los pacientes portadores de metástasis intrapulmonares ipsilaterales mostraron una supervivencia no muy distinta de los casos ubicados en estadio III_A. Asimismo, Deslauriers y cols.⁷⁶ reportaron una supervivencia a 5 años de 21.6%, la cual resultó bastante similar a la de Ishida.

En función de estos datos parecería lógico considerar que los pacientes con estas características deberían ser estadificados como III_A que es un estadio quirúrgico y no como III_B o IV que excluyen la resección.

Como se comprenderá es obvio que, hoy día, resulta imposible discernir un nódulo tumoral satélite de uno metastásico cuando ambos asientan en un mismo lóbulo³⁷. Es probable que en un futuro próximo, con el empleo de marcadores biomoleculares esta distinción sea posible. Por el momento, la última versión del sistema internacional de estadificación (1997) ha solucionado este punto en controversia designando como M_i aquellos nódulos tumorales que asientan contemporáneamente en un lóbulo diferente al del tumor primario y como T₄ cuando coexisten en el mismo lóbulo.

Otra área conflictiva resulta la de aquellos casos en que se presentan, simultáneamente, 2 tumores de ubicación uni o bilateral. Una publicación

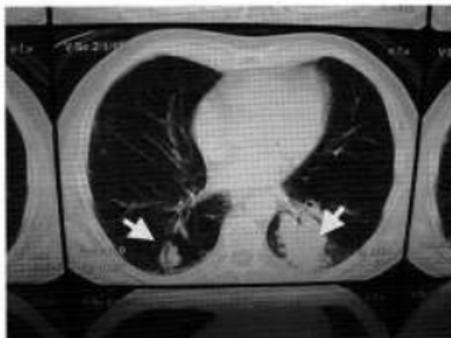


FIGURA 26
Cáncer de pulmón en lóbulo inferior izquierdo con nódulo satélite contralateral (T₂ M_i; E₂)

*Pautas actuales para definir nódulos satélites, segunda/s primarios sincrónicos (cánceres primarios múltiples) y metástasis**

Nódulos satélites del	2º primario	Metástasis pulmonares
<ul style="list-style-type: none"> • Misma histología del tumor primario • Mismo lóbulo del tumor primario • Ausencia de otras metástasis 	<ul style="list-style-type: none"> • Misma histología del tumor primario y anatómicamente separado Diferente lóbulo; $N_0 - N_1$; Ausencia de metástasis • Misma histología del tumor primario pero temporalmente separado ≥ 4 años. Ausencia de metástasis • Diferente histología o características bio-moleculares. Puede nacer separadamente desde un Ca "in situ". 	<ul style="list-style-type: none"> • Misma histología con metástasis múltiples • Misma histología en diferentes lóbulos con $N_2 - N_3$ • Intervalo < 2 años

* Dettlerbeck FC. *Special treatment issues. Chest* 2003; 123: 244S-258S

de Heijsteeg y cols. refiere que en el 1% de todos los casos de cáncer de pulmón se presentan tumores múltiples y sincrónicos⁷⁷. Ante esta situación estamos obligados a discernir si nos hallamos en presencia de 2 tumores sincrónicos o uno constituye metástasis del otro. Esta diferenciación resulta más fácil cuando existen adenopatías metastásicas (N_2) o ambos tumores presentan distinta estirpe histológica. Aún en esta última situación, no es sencilla la decisión debida cuenta de la bien reconocida heterogeneidad de los cánceres de pulmón⁸⁰. Ichinose y cols. sugirieron el uso de citometría de flujo⁷⁸.

Deschamps⁷⁹ reportó una supervivencia a 5 años de 18% y Rosengart⁸⁰ de 23%. Estas cifras parecieran sostener el criterio que dichos pacientes deberían ser estadificados como IIIA independientemente del T y el N. El sistema de estadificación TNM, aún su última versión de 1997, no contempla específicamente esta situación particular, de modo que independientemente de la histología y los factores N y M, deberá clasificarse el T como lo mencionamos para el caso anterior: T_4 cuando se ubican en el mismo lóbulo, M_1 cuando lo hacen en lóbulos diferentes del tumor primario o en forma bilateral (Fig. 26).

CLASIFICACIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES PARA LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER PULMONAR¹³

El compromiso de los ganglios linfáticos locoregionales (hilio-mediastinales) constituye un factor de enorme trascendencia para el enfermo portador de un cáncer de pulmón. La presencia o no de adenopatías metastásicas mediastinales esta-

blece una diferencia de la mayor importancia en el planteo de la enfermedad ya que no sólo marca pautas pronósticas de gran significancia estadística sino que además señala conductas terapéuticas que decidirán el futuro del paciente.

El hecho de poder contar con un mapa de dichos ganglios que permita una división clara, consistente y reproducible de los mismos facilita enormemente la tarea de estadificar el cáncer pulmonar además de permitir comparaciones válidas entre la comunidad médica internacional.

A partir de las primeras descripciones de distribución ganglionar mediastinal por Naruke y cols. en 1978⁸², 2 sistemas de división de estas escalas ganglionares se han venido utilizando: 1) la de Naruke basada sobre datos de la AJCC y aprobada por ésta 2) la propuesta por la Sociedad Americana de Tórax (ATS/LCSG)^{81, 82}.

Las diferencias en la clasificación de las estaciones ganglionares de ambos sistemas originó confusión en la interpretación de los resultados terapéuticos finales, imposibilitando una comparación confiable ante las casuísticas de diferentes instituciones o grupos⁸³.

En 1996, Mountain y Dressler¹³ propusieron un conjunto de recomendaciones para clasificar los ganglios linfáticos del mediastino las cuales fueron adoptadas por la AJCC y la UICC. El diagrama y las definiciones surgidas de estas recomendaciones unificaron las pautas de clasificación de dichos ganglios desarrolladas inicialmente por Naruke y cols.⁸² (Ver Fig. 27 y Tabla 32).

La Figura 28 identifica separadamente las estaciones ganglionares 4R-4L y 7 del mediastino superior e inferior (N_2) mediante la utilización de reparos anatómicos precisos.

TABLA 32

Límites anatómicos para definir los diferentes grupos ganglionares del mediastino¹³

N ₂ : Todos los ganglios se ubican por dentro de la reflexión pleural mediastinal.	
1. Ganglios más altos	Asientan por encima de una línea horizontal que pasa sobre el borde superior de la vena innominada izquierda pasando delante de la tráquea en su línea media.
2. Paratraqueales superiores	Asientan sobre una horizontal tangencial al borde superior del cayado aórtico y debajo de la frontera inferior para el Grupo 1
3. Pre-vasculares y Retrotraqueales	Pueden ser designados 3A y 3P. Los ganglios ubicados en la línea media son considerados ipsilaterales.
4. Paratraqueales inferiores	A la derecha: se ubican a la derecha de la línea media traqueal entre una horizontal tangencial al margen superior del arco aórtico y una línea que atraviesa el bronquio fuente derecho en el margen superior del bronquio del lóbulo superior por dentro de la reflexión pleural. A la izquierda: se ubican a la izquierda de la línea media traqueal entre una horizontal tangencial al margen superior del arco aórtico y una línea a través del bronquio fuente izquierdo, a nivel del margen superior del bronquio del lóbulo superior izquierdo, medial al ligamento arterioso y por dentro de la reflexión pleural. Los ganglios paratraqueales inferiores pueden ser divididos en superiores (4s) e inferiores (4i). Los 4s quedarían definidos por una línea horizontal que pasa a través de la tráquea, tangencial al borde cefálico de la vena ácigos. Los 4i se ubicarían entre el límite inferior de 4s y el inferior del 4 descrito anteriormente.
5. Subaórticos (Ventana aorto-pulmonar)	Límites anatómicos para definir los diferentes grupos ganglionares del mediastino.13 Laterales al ligamento arterioso o la aorta o la arteria pulmonar izquierda y proximal a la primera rama de la arteria pulmonar izquierda. Se ubican por dentro de la reflexión pleural mediastinal.
6. Paraaórticos	Anteriores y laterales a la aorta ascendente y el arco aórtico a la arteria innominada detrás de una línea tangencial al margen superior del cayado aórtico.
7. Subcarinales	Caudales a la carina traqueal pero no asociada con el bronquio del lóbulo inferior o arterias dentro del pulmón.
8. Paraesofágicos	Adyacentes a la pared del esófago, a la derecha o izquierda de la línea media, excluyendo los subcarinales.
9. Del ligamento pulmonar	Dentro del ligamento pulmonar inferior (triangular) incluyendo aquellos en la pared posterior o inferior de la vena pulmonar inferior.
N ₁ : Todos los ganglios se ubican distalmente a la reflexión pleural mediastinal y dentro de la pleura visceral	
10. Hiliares	Distales a la reflexión pleural mediastinal adyacentes al bronquio intermedio a la derecha. Radiológicamente la imagen hilar puede deberse a agrandamiento de los ganglios hiliares e interlobares.
11. Interlobares	Entre los bronquios lobares
12. Lobares	Adyacentes al bronquio lobar distal
13. Segmentarios	Adyacentes a los segmentos bronquiales
14. Subsegmentarios	Alrededor de los bronquios subsegmentarios

De Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1718-1723

La reflexión de la pleura mediastinal a nivel del hilio establece una primera división de estos ganglios:

• Por fuera de la reflexión pleural (medial a la misma): N₂

• Por dentro de la reflexión pleural: N₁
• Los ganglios N₂ están enumerados del 1 al 9 e incluyen:

- Grupos 1 a 4: ganglios mediastinales superiores
- Grupos 5 y 6: ganglios aórticos
- Grupos 7 a 9: ganglios mediastinales inferiores

De acuerdo a la ubicación del tumor, los ganglios ipsilaterales con respecto al mismo podrán ser derechos o izquierdos. Los ganglios prevasculares y retrotraqueales ubicados sobre la línea media se consideran ipsilaterales.

Los ganglios N₁ se ubican por fuera de la reflexión pleural y se numeran del 10 al 14:

- Grupo 10: ganglios hiliares
 - Grupo 11 al 14: ganglios intrapulmonares
- Esta distribución de los ganglios hilio-mediastinales con ubicaciones topográficas precisas re-

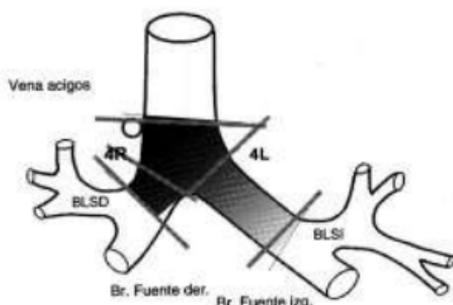


FIGURA 28

La región sombreada en el árbol traqueo-bronquial inferior corresponde a los ganglios N_2 en caso de ser metastásicos. Como se puede observar en el esquema, dicha región se encuentra limitada entre una línea que pasa por la cara superior de la vena ácigos y otra que pasa por la cara superior del nacimiento de ambos bronquios correspondientes a los lóbulos superiores derecho e izquierdo (BLSD y BLSI). La longitud del bronquio fuente derecho suele ser variable de acuerdo al origen del bronquio del lóbulo superior. (Adaptado de Mountain CF y cols.: Lung Cancer. A handbook for staging.

sulta de una gran utilidad para la estadificación clínica. Dichas estaciones ganglionares pueden identificarse con excelente precisión en los estudios por tomografía computada lo cual permite investigaciones adicionales sobre metástasis linfáticas regionales del cáncer pulmonar tales como análisis correlativos de exámenes diagnósticos y evaluativos: TAC; PET; centellografía; biopsia transbronquial broncoscópica; mediastinoscopia cervical y/o mediastinotomía anterior (Chamberlain). Como fue referido anteriormente, el compromiso metastásico de los ganglios mediastinales conlleva implicancias pronósticas que resultan independientes del tumor primario. En el Sloan-Kettering Memorial Hospital, Martini registró una supervivencia actual a 5 años de 39% en pacientes N_1 , pero fue de 45% cuando estaba comprometido un solo ganglio y 31% cuando estaban afectados más de uno. En las series de Tsuchiya y Watanabe se registran supervivencias a 5 años sólo de 14-16% en pacientes N_2 , aún adoptando conductas agresivas de resección^{28, 66}.

La Figura 29 refleja la supervivencia acumulativa a 5 años de 5319 pacientes tratados por cán-

cer de pulmón, de acuerdo al estado ganglionar N . Los datos corresponden a la publicación de Mountain y Dressler (1997)¹³. La casuística proviene del Hospital Anderson (n:4351) y del PCSG (n:968). Fueron excluidas las muestras operatorias.

El empeoramiento progresivo de la expectativa de vida a medida que progresa el N avala las definiciones que individualizan 4 grupos ganglionares pronósticos con significancia estadística por medio de criterios clínicos y 3 mediante criterios anatómopatológicos.

También queda reflejada en estas curvas de supervivencia la mayor exactitud de la estadificación patológica en la evaluación de la extensión de la enfermedad, la cual mejora los índices de supervivencia de aquellos pacientes resecaados (N_0 , N_1 y N_2). Este hecho es confirmado por otros autores^{15, 64}.

EL PROBLEMA DEL CARCINOMA ANAPLÁSICO A PEQUEÑAS CÉLULAS

Este tipo de neoplasia constituye un 15-20% de todos los cánceres pulmonares. Su principal característica es que difiere notoriamente, desde el punto de vista clínico y biológico, del resto de los tumores malignos del pulmón: presenta un gran índice de crecimiento y suele estar diseminado en el momento del diagnóstico. La contrapartida de esta agresividad, a diferencia de otros tumores pulmonares, es su **gran capacidad de respuesta al tratamiento quimioterápico**, el cual logra remisiones completas en 25-60% de los pacientes con enfermedad limitada y 10-40% en casos de enfermedad extendida. En los últimos años el progreso en nuevos agentes quimioterápicos ha permitido obtener largas supervivencias. Debido a lo anteriormente mencionado, el sistema TNM de estadificación no ha probado ser útil para clasificar esta neoplasia y agruparla en diferentes estadios pronósticos^{37, 20}. La mayor parte de los pacientes se encuentran en estadios III o IV al momento de efectuarse el diagnóstico.

Si bien algunos grupos quirúrgicos han encontrado beneficioso estadificar esta patología proponiendo la cirugía sobre todo en aquellos tumores periféricos y sin adenopatías mediastinales (estadios I y II), la mayor parte de la comunidad médica internacional ha optado por validar una clasificación más simple, sugerida por el Grupo de Estudio del Cáncer pulmonar de la Administración de Veteranos (VALG), que abarca 2 estadios: Enfermedad Limitada o Extendida^{20, 37, 65, 66}.

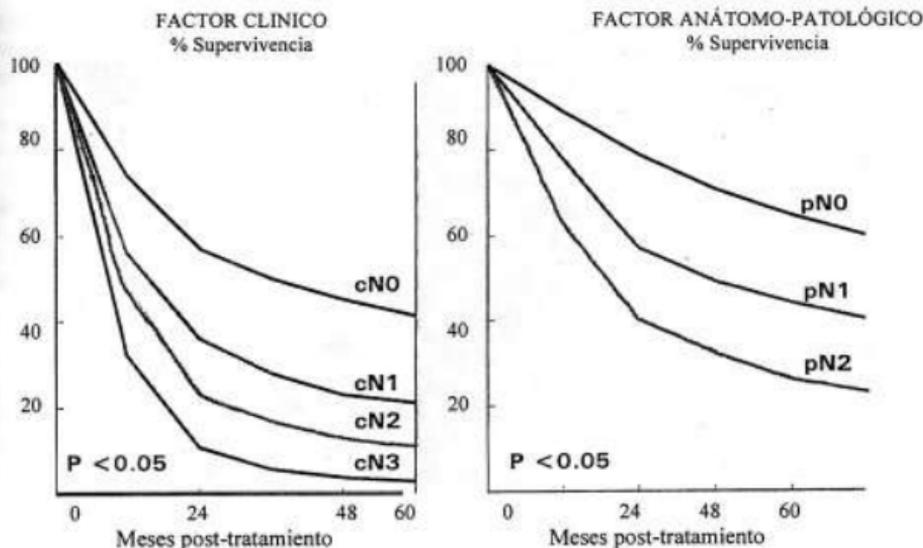


FIGURA 29

Porcentaje acumulado de pacientes supervivientes a 5 años después del tratamiento de acuerdo al factor N. Datos tomados del M.D. Anderson Cancer Center 1975 a 1988 (N= 4351); Pacientes tratados por el LCSG, 1977 a 1982 (N=968). Se excluyeron las muertes operatorias. Mountain CG., Dressler CM. Regional lymph node classification for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1718-1723

Enfermedad limitada: Cuando el tumor permanece confinado a un hemitórax, incluyendo los ganglios mediastinales y supraclaviculares ipsilaterales e hiliares contralaterales.

El derrame pleural ipsilateral, parálisis recurrente y síndrome vena cava superior quedan comprendidos dentro de la enfermedad limitada.

Enfermedad extendida: Cuando la neoplasia traspasa los límites del hemitórax en que asienta el tumor de origen.

El compromiso pericárdico y/o pulmonar bilateral se consideran enfermedad extendida.

Si bien la mayoría ha adoptado estos criterios de estadificación, algunos grupos no concuerdan con los mismos, estableciéndose aspectos controvertidos que han originado algún grado de confusión. Por ejemplo se plantean disidencias a la hora de estadificar pacientes con adenopatías mediastinales contralaterales o supraclaviculares. Lo mismo ocurre con el derrame pleural ipsilateral. Algunos autores excluyen este último y las adenopatías

supraclaviculares ipsilaterales de la enfermedad limitada.

Como resultado de un Consenso sobre los carcinomas anaplásicos llevado a cabo por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer pulmonar, en 1989 Stahel y cols.^{87, 88} propusieron que la enfermedad limitada incluyera: enfermedad restringida a un hemitórax incluyendo ganglios hiliares ipsilaterales, mediastinales contralaterales, supraclaviculares ipsi y contralaterales y derrame pleural ipsilateral independientemente que tenga o no citología positiva para células neoplásicas. El motivo de incluir pacientes con adenopatías mediastinales contralaterales y supraclaviculares dentro de la enfermedad limitada surgió de la evidencia que dichos enfermos presentan un pronóstico mejor que el de los portadores de metástasis alejadas.

Estos estadios logran individualizar adecuadamente 2 grupos de pacientes con perspectivas pronósticas claramente diferenciadas. Los casos

de enfermedad limitada presentan generalmente una alta cifra de regresión clínica objetiva acompañada de respuesta completa, mayor período libre de enfermedad y supervivencia alejada. Existe un subgrupo muy específico dentro de la población de pacientes portadores de carcinoma anaplásico con ausencia de adenopatías mediastinales, supraclaviculares y derrame pleural cuya supervivencia a 5 años es de 25%. Esta población altamente seleccionada fue identificada por el Grupo de Toronto como **enfermedad muy limitada**⁶⁵.

Desde el punto de vista del planteo terapéutico, esta división es muy importante ya que la enfermedad limitada requiere quimio y cobaltoterapia mientras que la extendida solo quimioterapia.

Quizás en un futuro próximo, resulte necesario subdividir estos pacientes en un número razonable de estadios guiándose por el TNM con el objeto de elaborar una estadificación más específica para cada situación clínica, que permita una decisión terapéutica y una evaluación pronóstica más ajustada. Hoy día además de la estadificación en limitada o extendida puede recurrirse a una serie de determinaciones evaluativas complementarias con significancia pronóstica que permite

subdividir los enfermos en diferentes estratos clínicos: **Factores Pronósticos Adicionales**⁶⁸ (Tabla 33). Para delimitar estos niveles debemos considerar primero:

1. Estadio limitado o extendido
2. Estadio clínico (Performance status)
3. Quimioterapia previa

Posteriormente se agregan dichos Factores Pronósticos Adicionales⁶⁸

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE ACUERDO A LA SEVERIDAD CLÍNICA (CLASIFICACIÓN FUNCIONAL) 5, 6, 89, 90, 91

Como la mayoría de las entidades biológicas, el cáncer muestra 2 facetas: **Forma y función**. Las características morfológicas de una neoplasia (forma, estructura) se manifiestan a través de su histología, tamaño, ubicación, extensión regional o a sitios distantes, etc... Desde un punto de vista funcional el cáncer se expresa clínicamente por el **cuadro sintomático que lo acompaña**: hemorragia, dolor, anorexia, pérdida de peso, discapacidad, etc...

En los pacientes con cáncer, el pronóstico y tratamiento son fundamentalmente analizados desde el punto de vista morfológico del tumor. Esta "anatomía" tumoral se describe a 2 niveles: Microscópico, que consiste en diversas categorías histológicas y macroscópico a través de los sistemas de TNM de clasificación. Dicha identificación constituye la base sobre la cual se tomarán decisiones terapéuticas y se elaborará un pronóstico en cada paciente en particular.

Sin embargo las características anatómicas de una neoplasia (macro y microscópicas) no necesariamente implican factores pronósticos, los cuales sí pueden estar comprendidos en la condición clínica del paciente. Se han realizado intentos para evaluar y otorgarle categoría de clasificación a diversos "estados funcionales" de los enfermos, a cada uno de los cuales se le adjudicó un "performance status" (estado de funcionamiento) determinado. Pero estas manifestaciones clínicas inherentes a cada "performance status" en particular son imprecisas y expresan los efectos secundarios de una situación clínica dada y no la situación clínica misma.

El estado funcional alterado de un paciente en sus tareas laborales o en la actividad diaria habitual puede reflejar consecuencias fisiopatológicas del cáncer o bien los efectos secundarios a factores no relacionados directamente con la ac-

TABLA 33

Factores pronósticos	Efecto sobre la supervivencia	
	Positivo	Negativo
Aumento del estadio (limitado extendido)		+
Empeoramiento estado clínico		+
Pérdida de peso		+
Tratamiento previo		+
Sexo (mejor en la mujer)	+	
Aumentado número de metástasis		+
Sitio de las metástasis (hígado/cerebro u otros)		+
Tumor primario pequeño	+	
Edad 70 años		+
Compromiso mediastinal		+
Aumento de CEA, LDH, enolosas neuroespecíficas		+
Hipouricemia		+
Aumento de fosfatasa alcalina		+
Hipoalbuminemia		+
Inmunodeficiencia		+
Compromiso pericárdico		+

tividad biológica del tumor como ansiedad, depresión, estados mórbidos asociados, necesidad de sostén familiar, etc...

Es relativamente frecuente el hecho que en pacientes portadores del mismo tumor con similar extensión anatómica, algunos fallecen más rápidamente a pesar de haber recibido igual tratamiento con criterio curativo, aún en etapas tempranas. Incluso, a veces llega a observarse la muerte por cáncer en pacientes con estadios tempranos resecaos, más rápidamente que en otros, los cuales a raíz de la extensión del tumor no han sido resecaos.

En un intento de explicar esta conducta paradójica de las neoplasias, Iaan MacDonald, en 1958, **postuló la hipótesis del "Predeterminismo biológico"** la cual proponía que cánceres con similar apariencia morfológica podían tener diferente conducta biológica con grados de crecimiento e invasividad distintos.

Feinstein, Bruce, Wells y cols.^{5, 6, 29, 90, 91} desde 1966 en adelante, han desarrollado **sistemas adicionales de estadificación** basados sobre características específicas de las manifestaciones clínicas de los pacientes con cáncer. Si bien los primeros se refirieron exclusivamente a cuadros sintomáticos, más recientemente incorporaron clasificaciones adicionales en función de la **severidad de los síntomas y de asociaciones comórbidas**.

En una publicación de 1990, Feinstein y Wells⁶ reportaron un **sistema de estadificación de severidad clínica** que persiguió 2 propósitos:

1. Presentar una descripción detallada de métodos para clasificar 3 importantes factores pronósticos en la condición clínica de los pacientes: **cua-**

dro de síntomas, severidad de los síntomas y severidad de estados co-mórbidos.

2. Demostrar nuevos métodos de análisis que cambien estos 3 factores pronósticos en un sistema de estadificación único para severidad clínica.

Los diferentes grados de estos últimos **cuando son utilizados conjuntamente con el sistema TNM pueden mejorar la precisión pronóstica** al incluir información valiosa que se pierde cuando la estadificación clínica o morfológica se utilizan separadamente.

Dicho análisis fue realizado sobre una población de 1266 pacientes tratados por cáncer pulmonar.

El sistema de estadificación clínica presenta la ventaja de ser un método sin límite de tiempo ya que no está afectado por innovaciones tecnológicas ni imágenes u otras identificaciones morfológicas.

Tomando como **momento 0** la fecha de la 1a intervención antineoplásica (cirugía, radioterapia o quimioterapia), los datos disponibles de cada uno de los pacientes fueron agrupados en 4 ítems:

- Clasificación macro y microscópica
- Síntomas asociados al cáncer pulmonar
- Severidad de los síntomas
- Existencia y severidad de estados comórbidos

Estos diversos datos fueron clasificados en **Sistemas taxonómicos** que intentaron proveer categorías adecuadas para las diferentes formas de evidencia observacional (Tablas 34 y 35).

Un paciente sin manifestaciones metastásicas ni sistémicas puede ser asintomático si las manifestaciones pulmonares no se deben al propio tu-

TABLA 34

Clasificación morfológica (Macro y microscópica)	TNM Tipo celular (histología)
Clasificación de las manifestaciones clínicas (objetivas ó subjetivas)	a. Metastásicas: <ul style="list-style-type: none"> • Distantes: dolor, ictericia, compromiso neurológico • Regionales: Horner, dolor • Mediastinales: SVCS, disfagia, disfonía
	b. Casi metastásicas: Síntomas sin confirmación anatómica de lesión
	c. Sistémicas: Anorexia, pérdida de peso, debilidad, síndrome paraneoplásico, etc...
	d. Pulmonares: <ul style="list-style-type: none"> • Bronquiales • Parietales • Parenquimatosas

TABLA 35
Cuadro de síntomas

+	Síntomas distantes
	Síntomas cuasi-metastásicos
	Síntomas regionales
	Síntomas mediastinales
	Síntomas sistémicos
	Síntomas pulmonares persistentes
	Síntomas pulmonares transitorios
↓	Asintomático

mor, por ej.: hemóptisis por bronquiectasias coexistentes.

Tomando como base las definiciones de la clasificación clínica arriba mencionada, los pacientes fueron inicialmente subdivididos en 8 cuadros sintomáticos según la 1a de las características siguientes en orden decreciente (Tabla 35).

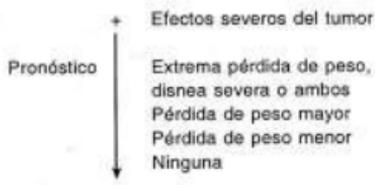
Estas jerarquías decrecientes son análogas a la asignación de estadios del sistema TNM (IV - III - II - I).

Variable severidad de los síntomas

Fueron tomadas en cuenta 3 de las mencionadas manifestaciones clínicas: Disnea, pérdida de peso y síntomas metastásicos. Cada una de ellas puede presentar distintos grados de severidad según el siguiente esquema:

Disnea	<i>Severa:</i> Insuficiencia respiratoria extrema a mínimos esfuerzos, ortopnea, etc... <i>No severa</i>
Pérdida de peso	<i>Extrema:</i> pérdida de > 20% peso dentro de los 6 meses <i>Mayor:</i> pérdida de 10-19% peso dentro de los 6 meses <i>Menor:</i> pérdida de 1-9% peso dentro de los 6 meses <i>Ninguna:</i> sin pérdida de peso
Efectos severos del tumor	Cuando los síntomas metastásicos son graves y amenazantes (SVCS, síntomas neurológicos)

De estas variables se obtuvo una adecuada conjunción de categorías arribándose a una estad-



ficación para severidad de los síntomas con jerarquía decrecientes de progresivo mejor pronóstico:

Variable co-morbilidad pronóstica

Se utilizó una simple clasificación binaria:

Presencia de comorbilidad	SI
Pronóstico severo	NO

Clasificación de la terapéutica utilizada

Para clasificar el tratamiento instituido se utilizó la modalidad terapéutica empleada en el tiempo cero. Se delimitaron los siguientes cuadros de clasificación.

- Toracotomía con resección
- Toracotomía sin resección
- Radioterapia únicamente
- Quimioterapia únicamente
- Quimio y Radioterapia
- Ninguna

Finalmente otras evidencias observacionales tomadas en consideración para construir un sistema taxonómico con categorías adecuadas fueron: cronometría de los síntomas, estímulo iatrogénico, para-morbilidad, demografía y combinaciones de tratamientos.

Estrategias estadísticas para análisis multivariados

Básicamente los autores recurrieron a 2 técnicas estadísticas en este análisis de múltiples variables simultáneas: el modelo algebraico y el de nidos categóricos. Cada uno presenta sus ventajas y desventajas. Dado que los autores buscaron generar un sistema análogo al del TNM, finalmente optaron, para los análisis de supervivencia, recurrir al **Sistema de Nidos categóricos**.

En las decisiones sobre la combinación de categorías analíticas, se respetaron los principios de coherencia biológica e isometría estadística.

Resultados de consolidación conjuntiva multivariada

Estadios de severidad funcional y severidad clínica:

El proceso denominado **consolidación conjuntiva** consiste en examinar el efecto de 2 variables simultáneamente. Inspeccionadas en una conjunción tabular, cada variable tiene un efecto pronóstico estadísticamente distinto.

Después del examen del conjunto de tabulaciones para todos los pares de variables, uno de los pares es elegido para la consolidación dentro de un conjunto de categorías para formar una nueva variable compuesta.

En esta instancia se consolidan primero las variables severidad de los síntomas - severidad comórbida en una variable compuesta: **Severidad funcional**: A su vez, esta variable fue consolidada con la variable cuadro de síntomas para obtener la otra variable compuesta: **Severidad clínica**.

La Tabla 35 muestra los 5 estadios de severidad funcional en orden creciente de peor pronóstico del 1 al 5.

La Tabla 36 muestra los resultados del Sistema de Estadificación de Severidad Funcional

Se observa que el gradiente pronóstico para la combinación consolidada de las dos variables es marcado y sostenido. El tiempo de supervivencia mediana se extiende desde 8.10 meses en el mejor estadio a 0.80 meses en el peor con los correspondientes gradientes de supervivencia a un año y 5 años.

Relacionando el cuadro de síntomas con las nuevas variables de severidad funcional (1-2-3-4

y 5) se obtuvo un nuevo esquema de consolidación conjuntiva en el cual quedaron consituídos 5 estadios de severidad clínica (Tabla 37).

Los contenidos de estos nuevos estadios de severidad clínica fueron designados en un orden de jerarquía decreciente como sigue:

E: efectos severos del tumor o comorbilidad pronóstica.

D: Síntomas distantes o cuasi-metastásicos, pérdida de peso extrema o disnea severa.

C: Síntomas regionales o mediastinales, pérdida de peso mayor

B: Síntomas primarios persistentes o sistémicos

A: Síntomas primarios transitorios o asintomáticos

Como puede observarse en la Tabla 38 los resultados de supervivencia para cada uno de los estadios de severidad clínica muestran un gradiente pronóstico marcadamente definido.

TABLA 36

Estadio severidad funcional comp.	Supervivencia mediana (meses)	Supervivencia	
		1 año %	5 años %
1: Ninguna	8.10	39	10
2: Pérdida de peso menor	5.25	26	7
3: Pérdida de peso mayor	3.80	19	5
4: Severa pérdida de peso o severa disnea	2.10	3	0
5: Severa comorbilidad o severo efecto tumoral	0.80	3	0

TABLA 37

Cuadro de Síntomas	Estadios de severidad funcional				
	1	2	3	4	5
Asintomáticos	A	A	C	D	E
Primario transitorio	A	A	C	D	E
Primario persistente	B	B	C	D	E
Sistémico	B	B	C	D	E
Regional	C	C	C	D	E
Mediastinal	C	C	C	D	E
Distante	D	D	D	D	E

TABLA 35

Severidad de los síntomas	Severidad comórbida	
	No	Sí
Ninguna	1	5
Pérdida de peso menor	2	5
Pérdida de peso mayor	3	5
Severa pérdida de peso o disnea	4	5
Efectos severos del tumor	5	5

Conjunción del Sistema de Estadificación clínica y morfológica (TNM)

El sistema de estadificación clínica no tendría razón de ser si la repercusión funcional (función) de un tumor determinado estuviera perfectamente correlacionada con cada estadio TNM. Sin embargo ésta no es la situación. Por el contrario, **resulta frecuente una clara disociación entre la extensión anatómica de un tumor (TNM) y su repercusión funcional**, tal cual se muestra en las Tablas 38 y 39, donde se correlaciona las 2 variables y se crea un gradiente pronóstico distintivo en base a los estadios de la severidad clínica para cada TNM:

En dicha Tabla se observa claramente la importancia individual de ambas clasificaciones anatómica y funcional. Queda reflejado como, **la introducción de la clasificación funcional, genera un gradiente pronóstico, en este caso decreciente para cada estadio TNM**. Resulta evidente que este doble gradiente introduce en cada una de ambas estadificaciones información trascendente que se pierde cuando no se tienen en cuenta am-

TABLA 38

Estadios de severidad clínica	Supervivencia mediana (meses)	Supervivencia (%)	
		1 año	5 años
A	17.1	64	20
B	9.6	42	12
C	5.1	23	5
D	3	8	1
E	0.8	3	0

TABLA 39

*Estadio de severidad clínica	Estadios TNM				
	I %	II %	III _A %	III _B %	IV %
A	86	75	80	50	43
B	84	59	54	52	38
C	63	67	64	38	30
D	44	38	33	32	21
E	21	15	8	9	1

*Supervivencia a 6 meses

TABLA 40

TNM	Supervivencia a 6 meses %
I	74
II	56
III _A	48
III _B	36
IV	20

bas en conjunto. Comparese los resultados anteriores con la Tabla 40.

Consolidación conjunta de la estadificación de severidad clínica y el TNM (CST)

La combinación de los estadios de severidad clínica y el Sistema morfológico TNM (denominado Sistema CST) consolida 25 celdas y 5 categorías llamadas Alpha, Beta, Gamma, Delta y Epsilon (Tablas 41-42).

La Tabla 42 muestra los resultados de supervivencia para cada uno de estos 5 estadios CTS:

Además de la precisión pronóstica demostrada por este Sistema CST los resultados también muestran las supervivencias relativamente prolongadas obtenidas en pacientes ubicados en estadios "benignos" estudiados y tratados con anterioridad a la introducción de los mejoramientos terapéuticos de los últimos 20 años. Por otra parte la efectividad del CST fue validada en una población más actual de 131 pacientes³.

Como **corolario** de esta compleja pero trascendente experiencia clínica podemos concluir los siguientes conceptos:

1. La estadificación con fines pronósticos y de orientación terapéutica del cáncer en general y de el de pulmón en particular ha estado basada siempre sobre pautas morfológicas.

2. No obstante que las manifestaciones clínicas, efectos funcionales y asociaciones co-mórbidas de los tumores han sido reconocidas como elementos pronósticos relevantes, no habían sido clasificadas bajo un sistema taxonómico difundido y aceptado.

3. Los fenómenos clínicos más importantes fueron expresados en las siguientes variables.: Cuadro de síntomas, severidad clínica, y severidad co-mórbida.

TABLA 41

*Estadio de severidad clínica	I	II	Estadios TNM		
			III _A	III _B	IV
A	Alfa	Beta	Gamma	Gamma	Delta
B	Beta	Gamma	Gamma	Gamma	Delta
C	Gamma	Gamma	Gamma	Delta	Delta
D	Delta	Delta	Delta	Delta	Delta
E	Delta	Delta	Epsilon	Epsilon	Epsilon

TABLA 42

Estadio CST	Supervivencia mediana (meses)	Supervi- vencia 1 año %	Supervi- vencia 5 años %
Alfa	28.7	75	27
Beta	17.5	62	25
Gamma	7.7	36	6
Delta	3.3	10	1
Epsilon	0.7	2	0

El Cuadro de síntomas comprendió la existencia de síntomas pulmonares específicos, síntomas sistémicos y síntomas metastásicos.

La Severidad clínica incluyó pérdida de peso, disnea severa, o efectos severos del tumor.

Los Factores co-mórbidos abarcaron las enfermedades coexistentes con potencial letal aún mayor que el propio cáncer.

4. Las 3 variables anteriores fueron combinadas en un proceso de consolidación conjunta del cual resultó un Sistema de Estadificación de Severidad Clínica cuyas variables respetaron los criterios de coherencia biológica e isometría estadística.

5. Ese sistema de Estadificación de Severidad Clínica consta de 5 estadios.

a. *Asintomático o solo síntomas primarios transitorios.*

b. *Síntomas primarios persistentes o sistémicos*

c. *Síntomas mediastinales, regionales o pérdida de peso mayor.*

d. *Síntomas metastásicos distantes, pérdida extrema de peso o disnea severa.*

e. *Efectos tumorales severos o presencia de estados co-mórbidos.*

6. Los resultados confirman la conveniencia estadística y la importancia pronóstica no sólo de to-

mar en cuenta ambos sistemas estadificatorios, morfológico y clínico, sino combinarlos en un Sistema bivariado, denominado CST (Estudio de Severidad Clínica/TNM).

7. Los fenómenos clínicos de los pacientes con cáncer pulmonar pueden ser clasificados en estadios de severidad clínica que expresan distinciones pronósticas cruciales que son estables en el tiempo y que no pueden ser identificadas cuando se emplea solo el sistema TNM.

PROCEDIMIENTOS NO INVASIVOS DE ESTADIFICACIÓN

TOMOGRAFÍA COMPUTADA Y ESTADIFICACIÓN

La meta de la cirugía en el cáncer pulmonar consiste en intentar su curación o al menos extender la supervivencia más allá de lo que podría obtenerse con otros métodos alternativos como la quimio y radioterapia. Hoy día se acepta que el único procedimiento terapéutico capaz de lograr la curación es la resección quirúrgica en aquellos pacientes seleccionados que no presenten metástasis en el momento de la ablación pulmonar. Como hemos comprobado en páginas anteriores, la presencia de adenopatías metastásicas mediastinales reduce notablemente la supervivencia de los pacientes resecados aún con linfadenectomía radical. La mayoría de los grupos tratantes de estos pacientes considera que la presencia de N₂ como así también la existencia de metástasis alejadas contraindica la cirugía.

Dada la importancia de establecer el estado de los ganglios del mediastino con anterioridad a la indicación quirúrgica y la trascendencia de este hecho que marcará la estrategia terapéutica a seguir, a lo largo del tiempo se han desarrollado distintos recursos imagenológicos persiguiendo 3 importantes metas en la evaluación del cáncer de pulmón:

1. Caracterizar el tumor primario: Forma, tamaño, ubicación, relación con estructuras vecinas, pared torácica, pleura, vasos, etc...

2. Determinar la presencia o no de adenopatías mediastinales.

3. Descartar la existencia de metástasis alejadas: suprarrenales, hígado, cerebro, huesos, etc...

Desde el punto de vista radiológico a la inicial Rx simple de tórax siguió la tomografía lineal y una modificación de ésta, la tomografía oblicua 55° que fueron empleadas largamente para medir el grado de compromiso mediastinal. La introducción de la tomografía computada desplazó rápidamente estos procedimientos ya que la orientación axial de sus imágenes permitió una evaluación mucho más sensible en la discriminación de estructuras anatómicas, proveyó un refinamiento adicional y mayor agudización en la visualización de los tejidos blandos del hilio pulmonar, mediastino y pared torácica.

El perfeccionamiento de esta técnica diagnóstica con la aparición de equipos mejorados (2ª, 3ª generación, etc...), TC de alta resolución, TC helicoidal, hace un tanto difícil generalizar sus resultados ya que las conclusiones admitidas con criterio retrospectivo pueden caducar total o parcialmente a medida que mejoran los resultados con el empleo de equipos más modernos.

Asimismo, un número de variables (uso de material de contraste, diferentes criterios de imágenes ganglionares patológicas, N° de cortes y distancia entre ellos, etc...) tornan complejas e inseguras las comparaciones entre los diferentes grupos tratantes en lo que hace a la efectividad de la TC como técnica evaluatoria.

Hechas estas aclaraciones previas, hoy día, la evaluación por TC de los ganglios linfáticos mediastinales es universalmente aceptada como un elemento indispensable en la etapa de estadificación pre-operatoria.

TOMOGRÁFIA COMPUTADA Y DETERMINACIÓN DE COMPROMISO MEDIASTINAL EN BASE AL TAMAÑO GANGLIONAR

No obstante muchos reportes iniciales fueron inconclusos en relación al valor práctico de esta técnica para evaluar el mediastino, en los últimos años numerosas publicaciones han otorgado a la TC una exactitud diagnóstica considerable como método de estadificación. Esto se cumple particularmente cuando el tamaño de los ganglios es

normal ya que en esos casos la probabilidad de adenopatías metastásicas es muy baja⁹².

En 1984, Glazer y cols.⁹³ reportaron una experiencia con correlación quirúrgica en la cual otorgaron a la TC una exactitud promedio de 53% a 92%.

La diferencia correspondió al límite inferior utilizado para determinar cuando un ganglio es patológico, el cual osciló de 6 a 15 mm.

En sujetos normales el **85-95% de los ganglios mediastinales poseen un tamaño de 10 mm o menos** en su diámetro mayor^{94, 95}.

De acuerdo con estos hallazgos, algunos autores recomendaron como tamaño límite superior de un ganglio normal 10 mm^{94, 96}. Sin embargo no todos coincidieron con este criterio, observando que en casos de neumonía post-obstructiva o granuloma inflamatorio concomitante los ganglios pueden superar frecuentemente los 10 mm inherente a un proceso de adenitis reaccional inflamatoria⁹⁷.

Ferguson y cols.⁹⁶ tomaron el límite de 10 mm como diámetro máximo para considerar un ganglio mediastinal como normal y establecieron la siguiente gradación:

- < 10mm: Normal
- 10-20 mm: Indeterminados
- > 20 mm: Patológicos

La Tabla 43 detalla diversos índices en relación a la TC como técnica evaluativa para la región hilar y mediastinal (*Adaptado de Ferguson y cols.⁹⁶*).

Resulta interesante destacar que en la experiencia de varios autores, **el aumento de tamaño de los ganglios por encima de 10 mm demostró mayor frecuencia de metástasis en el adenoCa que en el carcinoma epidermoide**. De allí que la exactitud de la TC tomada según la histología del tumor resulte de un 70.6% para el Ca espinocelular y de

TABLA 43

	Hilio %	Mediastino %
Sensibilidad	80	95
Especificidad	66.7	83.3
Exactitud	71.0	88.0
JPP ¹	53.3	79.2
JPN ²	87.5	96.1

¹ Índice predictivo positivo

² Índice predictivo negativo

94.4% para el adenocarcinoma. En un estudio efectuado por Gdeedo y cols. (1997)⁹⁸ sobre 100 pacientes con cáncer de pulmón comprobado histológicamente, sin metástasis a distancia, se comparó la eficacia de la TC y la mediastinoscopia cervical obteniéndose los siguientes resultados (Tabla 44):

En esta misma experiencia, **la TC presentó 12% de falsos negativos**. La efectividad de la TC en estadificar el estado ganglionar del mediastino varía también en relación a la región estudiada confirmando que la exactitud de este procedimiento depende no solo del tamaño de los ganglios sino también de la región bajo análisis disminuyendo en los hilios respecto del mediastino. Así por ej., en la comunicación de Izbicki y cols.⁹⁹ se obtuvieron los siguientes índices (Tabla 45):

Estos datos se corresponden con los de Baron⁹⁰, Osborne¹⁰⁰ y otros.

En 1987, Patterson y cols.¹⁰¹ reportaron un estudio prospectivo sobre 84 pacientes en el cual compararon Rx de tórax, Resonancia magnética y mediastinoscopia como procedimiento de estadificación del cáncer pulmonar. La mediastinoscopia mostró la mayor exactitud diagnóstica moti-

vo por el cual fue recomendada como procedimiento de rutina pre-operatorio incluyendo los casos de TC normal.

Staples y cols.¹⁰² en 151 casos, compararon la TC con la mediastinoscopia, constatándose los resultados con toracotomía y muestreo ganglionar. La TC mostró una sensibilidad de 79% y especificidad de 65%. La baja sensibilidad podría ser explicada por el hecho de tomar el diámetro de 1 cm como criterio para distinguir los ganglios normales de los patológicos. En el mismo estudio cuando ese límite se elevó a 1.5 cm la sensibilidad disminuyó a 61%.

Un análisis de interés resulta el de Gdeedo y cols.⁹⁸ ya antes citado, en relación al número de metástasis ganglionares mediastinales halladas en ganglios menores de 1 cm. Dicho estudio arrojó una cifra de 24%. Este dato constituye, en opinión de muchos, un factor más para **no obviar la mediastinoscopia en pacientes con mediastino normal por TC**.

Bollen y cols.¹⁰³ hicieron notar una amplia variabilidad entre distintos radiólogos experimentados en la determinación del estado ganglionar mediastinal en 147 pacientes con cáncer de pulmón no a pequeñas células. Dicha variabilidad se acompañó de baja sensibilidad si se toma 1 cm como diámetro ganglionar (40-69%) y de menor sensibilidad aún cuando se consideró 1.5 cm el límite máximo como ganglio normal (28-56%).

Como vemos, estos resultados, al igual que los anteriores aquí consignados, también llevaron a concluir la necesidad de mediastinoscopia pre-operatoria sistemática y/o la exploración de las escalas ganglionares del mediastino en el curso de la toracotomía. En nuestro país Angel Bracco relató a la Academia Argentina de Cirugía (1987) una experiencia sobre el rédito obtenido en la detección de adenopatías metastásicas con la mediastinoscopia y la TC en 75 pacientes portadores de cáncer de pulmón. La mediastinoscopia mostró una sensibilidad del 77% y la TC (practicada en 53 pacientes) del 69%. Asimismo, confrontada con los hallazgos intraoperatorios, la TC arrojó una cifra de falsos negativos de 15% y un 7.5% de falsos positivos^{104, 105}.

Mackinlay y cols, en un análisis efectuado en el Hospital Británico (1991) refirió una sensibilidad de 93% en aquellos estudios con TC realizados en esa institución, radicalmente diferente al 33% hallado cuando los informes provenían de otros centros radiológicos (P<0.05). Los buenos resultados

TABLA 44

	TC %	Mediastinoscopia %
Sensibilidad	63	89
Especificidad	57	100
Exactitud	59	97
VPP*	41	100
VPN**	77	96

* VPP: Valor predictivo positivo

** VPN: Valor predictivo negativo

TABLA 45

	Región hilar %	Región mediastinal %
Exactitud	61	83
Sensibilidad	45	26
Especificidad	93	90
VPP*	64	34
VPN**	84	85

*VPP: Valor predictivo positivo

** VPN: Valor predictivo negativo

obtenidos en la propia institución fueron atribuidos "a la protocolización prospectiva de los estudios por imágenes definidos de común acuerdo entre cirujanos y radiólogos para utilizar criterios de estadificación preoperatoria"¹⁰⁵.

En nuestra experiencia, tomando 111 pacientes analizados en el último período de 5 años (1998-2002), 25 casos presentaron en la TAC ganglios mediastinales sospechosos de metástasis efectuándose en todos ellos mediastinoscopia^{**}. En 17 se confirmaron dichas metástasis a través de ese procedimiento y en 1 oportunidad con el estudio de la pieza operatoria. En los 7 pacientes restantes con mediastinoscopia negativa, la anatomía-patológica del pulmón resecado confirmó N_0 o N_1 . Los 86 enfermos con TAC sin ganglios mediastinales, en los cuales no se realizó mediastinoscopia, la anatomía-patológica mostró 7 casos N_2 y 79 N_0-N_1 .

Estos datos arrojaron las siguientes cifras: sensibilidad 72%; especificidad 91.8%; VPP 72% y VPN 91.8% (datos no publicados). Como podemos observar, el alto VPN coincide con un análisis anterior realizado conjuntamente con el servicio de Diagnóstico por Imágenes y avala nuestra conducta de indicar mediastinoscopia sólo en aquellos pacientes con TAC negativa para ganglios mediastinales sospechosos de metástasis (ver más adelante en Mediastinoscopia, Pág. 51). El hecho de hallar pacientes con N_1 en la pieza re-



FIGURA 31
Adenopatía metastásica en la ventana aorta pulmonar (Grupo 5) Corroborada por mediastinotomía anterior

secada no infuyó mayormente ya que no modifica la indicación quirúrgica.

En aquellos grupos que recurren a los protocolos de terapias neo-adyuvantes en las situaciones N_2 o N_3 resulta evidente que la TC debe ir acompañada necesariamente de mediastinoscopia para certificar histopatológicamente el compromiso neoplásico del mediastino (Fig. 30 y 31).

Como corolario de lo expuesto podemos decir que el tamaño de los ganglios linfáticos mediastinales en una TC de tórax, si bien puede orientarnos hacia la existencia de adenopatías metastásicas cuando miden más de 1 cm o 1.5 cm de diámetro según los grupos radiológicos, **de ninguna manera constituye un predictor exacto del estado ganglionar.**

Ganglios de tamaño "normal", como hemos visto anteriormente son portadores de metástasis en más del 20% de las veces mientras adenomegalias que superan los 15 mm pueden estar libres de tumor^{106, 107}.

En este sentido, Hurtado Hoyo y cols, en una experiencia de 60 pacientes, analizando la relación entre el tamaño de los ganglios mediastinales y su compromiso neoplásico, refirió que en 83% de los casos N positivos los ganglios midieron 10 mm o menos, límite inferior para interpretar adecuadamente la TAC o plantearse la realización de mediastinoscopia. En su análisis, el 92.7% de los ganglios positivos midieron 15 mm o menos, atribuyendo el aumento del tamaño ganglionar en los casos N negati-

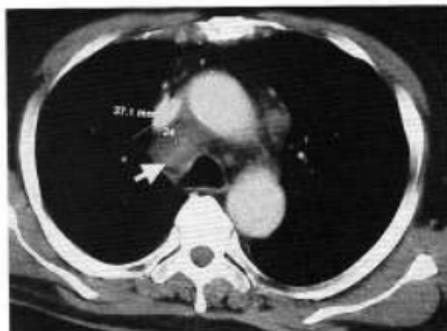


FIGURA 30
TC que muestra adenopatías metastásicas de un cáncer pulmonar comprobadas por mediastinoscopia (N_2)

^{**}Consideramos como ganglios sospechosos a aquellos que son claramente visibles en la TAC independientemente que el tamaño sea mayor o menor de 1 cm



FIGURA 32

Imágenes de TC en un paciente portador de cáncer pulmonar (flecha gris) con ganglios peritraqueales visibles. Sin embargo resultaron negativos para metástasis en la mediastinoscopia transcervical. En la imagen de la derecha, el corte pasa por debajo del tumor

vos a un fenómeno inmunológico loco-regional¹⁰⁸ (Fig. 32) Según la Sociedad Norteamericana de Tórax y la Sociedad Respiratoria Europea, 5 a 15% de los pacientes con estadio clínico T₁ N₀ tendrán ganglios positivos hiliomediastinales en el muestreo quirúrgico. Quizás el dato más útil para ser transmitido con respecto a la exactitud de la tomografía computada en la evaluación de los ganglios mediastinales es que alrededor del 40% de todos los ganglios que podrían considerarse malignos según criterio de TC serán en definitiva benignos. Si bien la sensibilidad en la detección de presencia/ausencia de metástasis mediastinal en un paciente individual puede llegar hasta aproximadamente 80%, la TC resulta poco exacta en establecer compromiso ganglionar en un ganglio en particular¹⁰⁹.

Por otra parte debe tenerse en cuenta la ubicación topográfica del ganglio en cuestión ya que el tamaño promedio de los ganglios normales varía según sea su localización en el mediastino. Esto ha contribuido a las diferencias de criterio entre distintos observadores sobre cuando considerar un ganglio como patológico. La Tabla 46, tomada de Glazer y cols. establece los tamaños de ganglios linfáticos mediastinales normales según su ubicación topográfica de acuerdo a un análisis de 56 pacientes.

Existe poca información respecto a la administración de sustancia de contraste y su valor en la detección de adenopatías mediastinales. Una comunicación de Cascade y cols.¹¹⁰ estableció un 11%

TABLA 46*

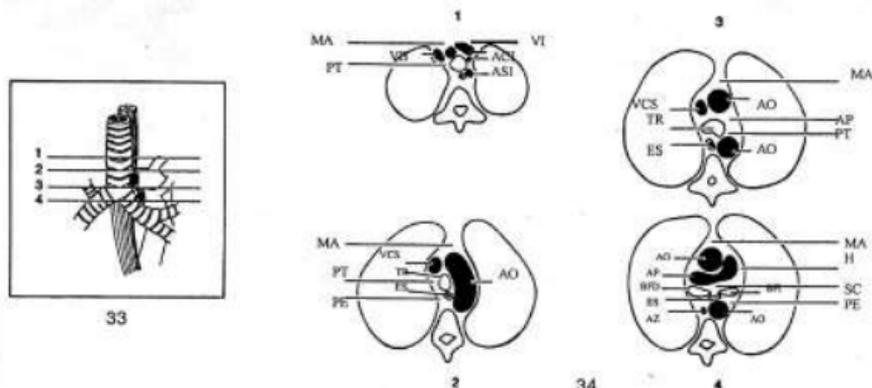
Región (según ATS)	Nº de pacientes	Diámetro medio más corto, mm ± DS
2 R	53	3.5 ± 1.3
2L	42	3.3 ± 1.6
4R	56	5.0 ± 2.0
4L	47	4.7 ± 1.9
5	33	4.7 ± 2.1
6	48	4.1 ± 1.7
7	53	6.2 ± 2.2
8R	32	4.4 ± 2.6
8L	25	3.8 ± 1.7
10R	56	5.9 ± 2.1
10L	39	4.0 ± 1.1

*Glazer y cols. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. AJR 1995;144: 261-265

más de ganglios aumentados de tamaño en las TC contrastadas que en las no contrastadas. Sin embargo y a pesar de este hecho, en las conclusiones expresan que hubo gran concordancia entre distintos observadores en la interpretación de las imágenes con y sin contraste.

Asimismo, Patz y cols.¹¹¹ intentaron determinar si la tomografía computada helicoidal de tórax y abdomen superior cambia el estadio del tumor y la conducta terapéutica si se comparan estudios efectuados sin y con contraste.

Concluyeron que raramente la administración de sustancia de contraste modifica el estadio incluyen-



FIGURAS 33 y 34

Cortes diagramáticos de TC. Las figuras 1-4 corresponden a los 4 niveles mediastinales ilustrados a la izquierda

REGIONES: MA, mediastinal anterior; PT, para-traqueal; PE, para-esofágica; AP, aorta pulmonar; SC, sub-carinal y H, hiliar VB, vena braquiocefálica; VI, vena innominada; ACI, arteria carótida izquierda; ASI, arteria subclavia izquierda; VCS, vena cava superior; TR, tráquea; ES, esófago; AO, aorta; AP, arteria pulmonar; BFD, bronquio fuente derecho; AZ, vena azigos; BFI, bronquio fuente izquierdo. (Extraído de Ferguson MK y cols. Regional accuracy of computed tomography of the mediastinum in staging of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91: 498)

do además del mediastino las imágenes correspondientes al hígado y glándulas suprarrenales.

De todo lo expuesto anteriormente podemos concluir que:

1. Si bien la TAC constituye una herramienta de gran valor en la evaluación de los ganglios del mediastino es aún un procedimiento imperfecto de estadificación en función de los FP y FN que presenta.

2. Esta limitación en la evaluación de los ganglios mediastinales queda reflejada en el hecho que 5- 15% de los pacientes $cT_1 N_0$ tendrán finalmente adenopatías metastásicas en el muestreo ganglionar quirúrgico o linfadenectomía.

3. Aproximadamente 40% de los ganglios sospechados como malignos por TAC terminan siendo benignos.

4. No debe establecerse el diagnóstico de N_2 exclusivamente por TAC.

Evaluación del tumor primario (Factor T)

Además de establecer con gran precisión la ubicación del tumor, tamaño, características mor-

fológicas, presencia de calcificaciones, densitometría, cercanía a grandes vasos, compromiso del bronquio fuente, etc... la TC, en los estadios T_3 y T_4 permite establecer la relación tumoral con estructuras vecinas aunque con ciertas limitaciones.

Determinación de T_3

Como hemos visto en otra parte de este trabajo, comprende aquellos tumores de cualquier tamaño que se extienden a pared torácica, diafragma, pleura mediastinal o pericardio, todas ellas estructuras factibles de ser resecaadas. (Fig. 35 A y B) También tumor en el bronquio fuente a menos de 2 cm de la carina pero sin compromiso de la misma o atelectasia asociada a neumonitis obstructiva de todo el pulmón. (Fig. 36 y 37).

La TC presenta importantes limitaciones en determinar con seguridad el compromiso de la pared torácica y discriminar si hay relación por contigüidad o invasión neoplásica. Esto último sólo puede aseverarse cuando la imagen es categórica con osteolisis vertebral o costal o cuando por la agre-

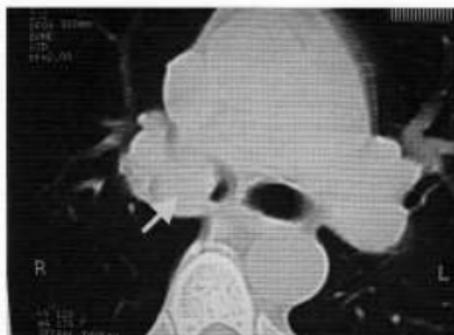


FIGURA 36

TC que muestra cáncer pulmonar en bronquio fuente derecho ubicado a menos de 2 cm de la carina

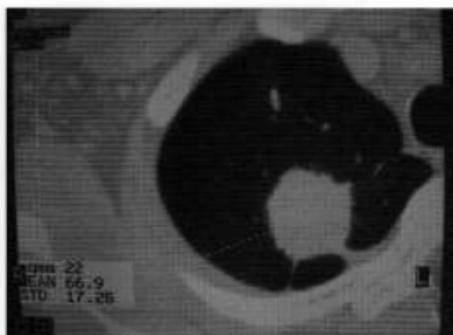


FIGURA 40

Imagen de TC mostrando un cáncer de pulmón (T2) con aparente compromiso de la pleura parietal. El acto quirúrgico y la anatomía patológica demostraron ausencia de invasión pleural

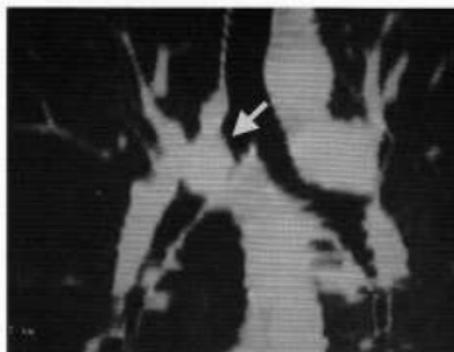


FIGURA 37

Mismo caso anterior. Reconstrucción coronal

sividad del tumor se observa que el mismo excede los límites parietales atravesando el espacio intercostal. Lo mismo vale para determinar su relación con el diafragma, pleura o pericardio. (Fig. 38 y 39).

El espesamiento pleural adyacente al tumor es un dato muy inespecífico y no necesariamente obedece a infiltración neoplásica. (Fig. 40) En estos casos puede resultar útil la TC en inspiración y espiración al constatarse desplazamiento del tumor con respecto al engrosamiento pleural en aquellos casos en que no hay invasión neoplásica.

En este aspecto la resonancia nuclear magnética presenta ventajas sobre la TC.



FIGURA 41

RNM mostrando tumor de Pancoast con marcada invasión de la columna. (Franca osteolisis de cuerpos vertebrales con compromiso medular)

Determinación de T₄

De acuerdo al sistema TNM se define como T₄ aquellos tumores que invaden estructuras vecinas vitales, no resecables, cuando presentan derrame pleural neoplásico o pericárdico y cuando existen nódulos tumorales ubicados en el mismo lóbulo donde asienta el tumor primario.

En este sentido, la TC aporta mayor confiabilidad que el caso anterior cuando se hallan presentes algunas de las siguientes características:

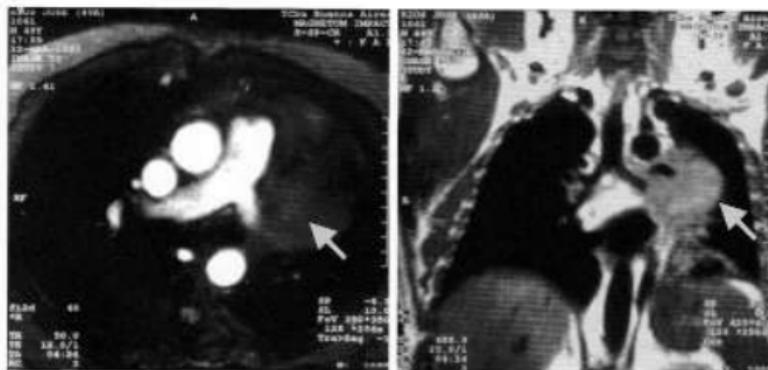


FIGURA 42

RNM mostrando amputación de la rama izquierda de la arteria pulmonar por invasión neoplásica de un cáncer de pulmón. Dicha imagen excluye la posibilidad de tratamiento quirúrgico

- Destrucción de cuerpos vertebrales (Fig. 41)
- Distorsión de estructuras mediastinales
- Invasión cardíaca

Lógicamente algunas manifestaciones clínicas complementan las imágenes tomográficas y confirman el diagnóstico: síntomas neurológicos de compromiso medular, disfagia, disnea, insuficiencia cardíaca, etc...

La tomografía helicoidal ofrece claras ventajas sobre la TC convencional en el estudio de la invasión mediastinal de un tumor de pulmón.

Contrariamente, la resonancia magnética presenta limitaciones similares a la TC. Sin embargo su empleo será conveniente para determinar invasión del miocardio, aurícula, arteria pulmonar o aorta. (Fig. 42).

En alguna oportunidad la TC permitirá visualizar en pacientes con derrame, imágenes pleurales correspondientes a carcinomatosis.

VALOR DE LA TC EN LA DETERMINACIÓN DE METÁSTASIS SUPRARRENALES

La TC y la Resonancia Magnética ha tenido la capacidad de demostrar la existencia de anomalías morfológicas en las glándulas adrenales en 10-20% de los pacientes evaluados^{109, 112, 113} (Fig. 43). Sin embargo debe recalcarce enfáticamente que **dichas imágenes son altamente inespecíficas**. La comunicación de Oliver y cols.¹¹⁴ estableció que sólo el 30% de los pacientes con masas adrenales en la TC correspondía a metástasis.



FIGURA 43

TC que revela la existencia de metástasis de un cáncer pulmonar en suprarrenal, hígado y bazo

El resto suele deberse a adenomas benignos. Mc Loud¹¹⁵ refiere una prevalencia de metástasis suprarrenales de 5-10%.

Las glándulas suprarrenales son igualmente bien visualizadas en TC, tanto con como sin contraste. Incluso algunos estudios revelan una mejor imagen en la TC sin contraste^{113, 116}.

Las características tomográficas de los adenomas adrenales incluyen un tamaño menor de 3 cm de diámetro y una atenuación inferior a 10 HU debido a su contenido graso¹¹⁵. La resonancia magnética puede resultar útil en distinguir metástasis adrenales de adenomas. No obstante **puede**

requerirse una punción guiada por TC para certificar el diagnóstico y confirmar una conducta terapéutica.

En definitiva: debido a que las glándulas suprarrenales suelen ser un sitio relativamente frecuente de metástasis del cáncer de pulmón (5-30% según los autores) la TC de tórax debe siempre contar con cortes del abdomen superior que muestren ambos órganos adrenales.

Estos cortes suelen revelar imágenes nodulares que mayoritariamente corresponden a adenomas benignos de modo que **nunca podrá afirmarse el diagnóstico de metástasis suprarrenal sin contar con la histología obtenida por punción biopsia bajo TC.** Debe enfatizarse que la tomografía computada es un método muy poco específico para el diagnóstico de metástasis adrenal y puede llevar a declarar inoperables a pacientes que perderían así la oportunidad quirúrgica.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE CEREBRO COMO PROCEDIMIENTO DE ESTADIFICACIÓN

El cáncer de pulmón constituye la principal fuente de metástasis cerebrales¹¹⁷. La incidencia de metástasis cerebrales en pacientes fallecidos por cáncer pulmonar oscila de 30-50% según estudios llevados a cabo por Galluzzi y Payne en 1956 sobre 741 necropsias¹¹⁸ y Deviri y cols. en 1983¹¹⁹.

La TC constituye el procedimiento más exacto conjuntamente con la resonancia magnética para detectar estos secundarismos. Sin embargo su empleo en forma sistemática como estudio pre-operatorio de estadificación no está aceptado por todos cuando los pacientes no presentan síntomas neurológicos (cefaleas, mareos, pérdida del equilibrio, etc...). La baja incidencia de tomografías positivas para metástasis en enfermos asintomáticos unido al costo de efectuar estos estudios rutinariamente, ha desalentado su utilización en pacientes sin sintomatología de foco neurológico.

Un estudio de Cockburn y cols.¹²⁰, efectuado en 1979, sobre la incidencia de metástasis cerebrales detectadas por TC cuando todos los pacientes con cáncer pulmonar fueron investigados, arrojó una cifra de 6%. Asimismo, Grant y cols.¹²¹ reportaron 4.3% de metástasis mediastinales y cerebrales en pacientes estudiados y considerados operables.

Otros autores como Butler y cols.¹²² y Jacobs y cols.¹²³ también refieren cifras de incidencia en pacientes asintomáticos que oscilan entre 5.5 y

6%. Esta baja frecuencia de hallazgos positivos en pacientes sin síntomas derivó en una posición escéptica con respecto al empleo de la TC de cerebro en forma sistemática.

Resulta interesante la comunicación de Tarver y cols.¹²⁴ quienes relacionaron la incidencia de metástasis cerebrales en pacientes sin manifestaciones clínicas con la estirpe histológica del tumor. Estos autores hallaron que el adenocarcinoma mostró una frecuencia de 40% y el carcinoma anaplásico de 11% contrariamente al espinocelular y al carcinoma de células grandes que no mostraron metástasis cerebrales. Por este motivo propusieron efectuar TC de cerebro sistemáticamente en los primeros.

Es necesario destacar que **las metástasis que no superan los 2 cm de diámetro no provocan síntomas** y en la experiencia de Salbeck y cols.¹²⁵ el 57% de los pacientes presentaron lesiones de ese tamaño motivo por el cual los autores concluyen que los síntomas neurológicos no constituyen una herramienta confiable para discriminar a qué pacientes con cáncer de pulmón se le practica o no TC de cerebro (Fig. 44 A y B) También es necesario considerar el estadio clínico (TNM) de estos pacientes. Así, por ejemplo, en la experiencia de Salbeck y cols. ningún paciente en estadio I o II mostró metástasis cerebrales.

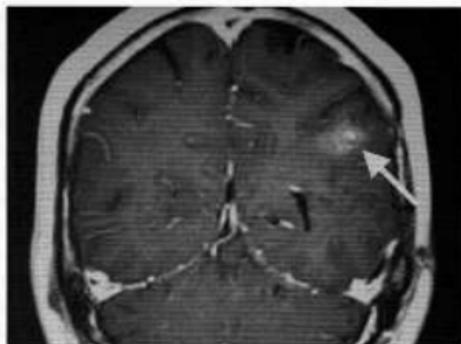
La existencia de adenopatías mediastinales (N₂) aumenta la frecuencia de TC de cerebro positiva para metástasis¹²¹.

En resumen podemos decir que:

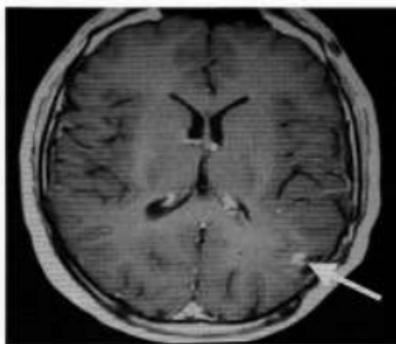
1. En los casos de carcinoma anaplásico ("small cell carcinoma") la TC cerebral de rutina descubrirá metástasis en pacientes asintomáticos en un porcentaje de alrededor del 10%, aunque su beneficio es relativo ya que no modifica la conducta terapéutica.

2. En el resto de los tumores (epidermoide, adenoCa, y Ca de células grandes) en estadios I y II no parece justificarse realizar rutinariamente TC de cerebro a pacientes asintomáticos. No obstante actualmente existe la tendencia de efectuar TAC cerebral pre-operatoria a los pacientes en los cuales se conoce que son portadores de adenocarcinoma. Nosotros seguimos esta última conducta.

3. Pacientes en estadio III_A o III_B en quienes se plantea la posibilidad quirúrgica (neoadyuvancia o resecciones extendidas) resulta necesario efectuar la TC cerebral para completar la estadificación pre-operatoria.



A



B

FIGURA 44 A y B

Imágenes de Resonancia Nuclear Magnética mostrando metástasis cerebral de un adenocarcinoma pulmonar sin síntomas neurológicos

DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS ÓSEAS (M₁)

El cáncer de pulmón frecuentemente presenta metástasis óseas y éstas son halladas en más del 30% de autopsias realizadas en pacientes fallecidos como consecuencia de esta neoplasia.

La existencia de secundarismo óseo ubica a los pacientes en estadio IV (M₁) y excluye a los mismos de la resección quirúrgica, de allí que **su determinación pre-operatoria sea de fundamental importancia y forme parte de los estudios sistémicos de estadificación.**

Aquellos enfermos que relatan dolor óseo (sobre todo cuando es focalizado), padecen fracturas patológicas o presentan fosfatasa alcalina elevada deben elevar la sospecha de metástasis óseas concomitantes. No obstante, los pacientes asintomáticos pueden ser portadores de metástasis óseas las cuales podrán detectarse en un centellograma óseo con Galio o Tecnecio. (Figura 45).

Según Rogers¹²⁶, **se requiere 5-15% de destrucción ósea por invasión neoplásica para que la imagen centellográfica identifique una metástasis ósea.** Silvestri y cols.¹²⁷ hallaron un valor predictivo negativo de 89% en la evaluación clínica con radionucléidos de metástasis óseas en un análisis de más de 600 pacientes. Sin embargo también hace notar que los estudios falsos positivos son frecuentes. La existencia de antecedentes de fracturas óseas, focos de artrosis, osteomielitis, etc... hace difícil la interpretación de los

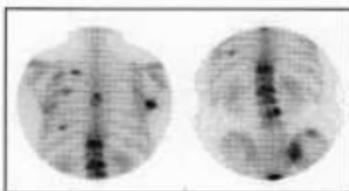


FIGURA 45

Centellograma óseo con metástasis óseas en columna y cadera correspondiente a un cáncer de pulmón avanzado

centellogramas y su correlación con los antecedentes clínicos es mandatoria y de vital trascendencia.

Según Little y cols.¹²⁸ una de las áreas más difíciles para establecer la existencia de metástasis lo constituye la región ósea torácica o extratorácica. La **necesidad de documentación histológica de las imágenes anormales** hace imprescindible en muchas oportunidades la realización de punción biopsia ósea antes de descartar un paciente de la resección quirúrgica.

Ichinose y cols.¹²⁹ hallaron 55% de falsos negativos en centellogramas óseos de rutina en pacientes asintomáticos con cáncer de pulmón. De Meester y cols.¹³⁰ sobre 17 pacientes sospechados de tener metástasis ósea según el centellograma, 6 finalmente no presentaban tal secundarismo.

La obtención de una muestra del sitio preciso no es fácil en ausencia de lesiones palpables o francamente visibles en el centellograma y el empleo de la punción-biopsia guiada por TAC ha brindado solución adecuada en un número elevado de casos. La situación es aún más complicada si se tiene en cuenta que no es posible obtener cortes por congelación durante el procedimiento como se hace en otros estudios (punción bajo TAC de un nódulo pulmonar, por ejemplo), ya que la muestra biopsia debe ser descalcificada antes de ser fijada, coloreada y examinada.

Un elemento adicional que puede resultar útil es el empleo de TC⁹⁹ administrado algunas horas antes de la cirugía, para ser detectado sobre los huesos mediante un colimador (Gamma-Probe): existen situaciones en las cuales los focos de hiper captación ósea en el centellograma no tienen correlación con la imagen de la TAC, en la cual no se observa lesión. En estos casos puede administrarse previamente al acto quirúrgico TC⁹⁹. Orientando el Gamma-Probe sobre los huesos sospechosos de acuerdo a la imagen centellográfica, puede obtenerse señal en aquellos focos que realmente presentan metástasis óseas y decidir su punción-biopsia o bien la resección como el caso de una costilla.

Robinson y cols.¹²¹ reportaron el empleo de biopsia ósea intraoperatoria dirigida por el Gamma Probe, sobre costillas y esternón con posterioridad a la administración (6-12 hs antes) de oxidronato de TC⁹⁹.

La técnica resultó altamente exacta (100% de sensibilidad) en la localización de áreas con hiper captación del marcador. Sin embargo sólo en un paciente de cada 5 con cáncer pulmonar asintomático se confirmó la presencia de metástasis.

Como **resumen**, podemos establecer lo siguiente:

1. La determinación de metástasis óseas es fundamental y debe formar parte de los protocolos de estadificación pre-operatoria del cáncer de pulmón.

2. La interpretación de un centellograma óseo no es sencilla teniendo en cuenta su gran inespecificidad y la alta tasa de falsos positivos.

3. En dicha interpretación deben tenerse en cuenta los antecedentes clínicos del paciente (traumatismos, operaciones, artrosis, infección, etc...) para ser correlacionados con la imagen centellográfica.

4. En general solo tienen valor clínico los centellogramas que presentan imágenes convincentes y nunca se debe descartar de la cirugía a un paciente sólo por la imagen centellográfica. Siempre habrá que intentar la confirmación histopatológica (por punción o biopsia quirúrgica).

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS DE ESTADIFICACIÓN

ROL DE LA MEDIASTINOSCOPIA EN LA ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER PULMONAR

El compromiso del mediastino y la existencia de adenopatías metastásicas de las cadenas hiliares y/o mediastinales constituyen un aspecto pronóstico de la mayor importancia en el tratamiento del cáncer de pulmón. Es un hecho demostrado que la supervivencia de los pacientes que presentan metástasis ganglionares en el mediastino decrece significativamente en la medida que dichas cadenas linfáticas se hallan invadidas. Mientras la supervivencia de los pacientes sin metástasis ganglionares oscila alrededor de 60-70% en los casos T₁ N₀ M₀, la presencia de adenopatías mediastinales hace caer dicha supervivencia a menos del 15%¹³². Por otra parte, el conocimiento de la existencia de metástasis en los grupos ganglionares del mediastino, si bien no constituye contraindicación absoluta de cirugía para muchos grupos, al menos plantea la necesidad de neoadyuvancia o vaciamiento mediastinal con criterio terapéutico. Teniendo en cuenta el mal pronóstico de los pacientes N₂, actualmente la mayoría de los cirujanos rechazan la resección pulmonar en esos casos, si se obtiene conocimiento del compromiso ganglionar durante la etapa de la Evaluación Clínica. La existencia de adenopatías mediastinales contralaterales (N₃) contraindica casi universalmente la cirugía.

Por los motivos anteriormente expuestos, cirujanos torácicos y oncólogos coinciden en que la evaluación exacta de la situación mediastinal es un pre-requisito esencial en el manejo del cáncer primario de pulmón ya que de la misma se desprenderá la conducta a seguir. Los estudios por imágenes (Rx simple, TC, etc...) son capaces de mostrar aumento de tamaño de los ganglios lo cual si bien elevan la sospecha de metástasis linfáticas no puede desconocerse que no todas las adenomegalias son metástasis (falsos positivos) y que se requiere su confirmación anatómo patológica

para descartar un paciente de la oportunidad quirúrgica.

En 1954 Harken y cols.¹³³ introdujeron el uso del laringoscopio de Jackson para explorar el mediastino a través de una incisión supraclavicular y alentaron el concepto de inoperabilidad asociada al compromiso mediastinal.

En 1959, Carlens¹³⁴ describió la mediastinoscopia transcervical con el mismo fin. Este procedimiento fue popularizado en los EEUU por Pearson y cols.^{135, 136} y Paulson y Urschel¹³⁷, probando constituirse en un gesto seguro, simple y de enorme utilidad en la exploración de los ganglios mediastinales sin necesidad de recurrir a la toracotomía (por el contrario evitándola en muchos casos). Esta técnica de exploración del mediastino fue extendiéndose paulatinamente en su uso, demostrando ser hasta la actualidad el mejor método de evaluación invasiva del compartimento mediastinal medio (Fig. 48-53).

La mediastinoscopia transcervical presenta algunas ventajas que merecen ser destacadas:

1. Permite la **exploración bilateral del mediastino**, con lo cual puede determinarse la presencia de adenopatías contralaterales.

2. Pueden ser biopsiados los ganglios pertenecientes a los grupos 1 (mediastinal alto); 2 (paratraqueal superior) derecho e izquierdo; 3 (prevascular); 4 (paratraqueales inferiores) derecho e izquierdo; 7 (sólo intertraqueobrónquicos superiores).

3. Constituye un **procedimiento extrapleural** por lo cual no requiere ningún tipo de drenaje y cuando es realizado como único gesto el paciente puede ser dado de alta a las 24 hs y aún antes.

4. En general **se efectúa en forma previa a la toracotomía** durante el mismo acto quirúrgico¹³⁸. De acuerdo al resultado de la mediastinoscopia (biopsia por congelación) se modifica la posición del paciente y se continúa con la toracotomía o se suspende la misma.

5. Presenta una **elevada exactitud** en definir la presencia o ausencia de adenopatías metastásicas en el mediastino con el agregado que permite la exploración digital del mismo. Coughlin, Deslauriers y cols.¹³⁹ refieren una sensibilidad de 93% y una especificidad de 96%. La cifra de falsos negativos es del 10%¹⁴⁰ y no presenta falsos positivos.

6. La **tasa de complicaciones es muy baja**⁹⁶.^{139, 141} Ginsberg (1987)¹⁴² reportó 2259 mediastinoscopias con una cifra total de complicaciones del 2%

y ninguna muerte. Hubo un 0.3% de complicaciones graves (hemorragia, injuria traqueal o esofágica) que requirieron intervención quirúrgica (toracotomía o esternotomía). En 0.9% de las mediastinoscopias se produjo lesión del recurrente⁹⁶ o neumotórax.

7. Ha **disminuido el número de toracotomías exploradoras** y aumentado el índice de reseca-bilidad⁹⁶ que de 50-60% en los años 60 pasó al 90% en la actualidad.

En una experiencia de Maasen⁹⁸ sobre 1487 pacientes con carcinoma broncogénico sospechado o probado, la mediastinoscopia comprobó la existencia de metástasis ganglionares en 36% de los casos.

Cybulsky y Bennett¹⁴¹ sobre 898 pacientes, hallaron un 36.9% de adenopatías metastásicas mediastinales.

Coughlin y cols.¹³⁹ sobre 1259 pacientes hallaron mediastinoscopia positiva para metástasis en 27% de las veces. Lo interesante es remarcar que del grupo con mediastinoscopia positiva (339 pacientes) el 89% (303 casos) fue descartado de la cirugía (metástasis extraganglionares, ubicación de las adenopatías, histología) debido a que no reunía criterio curativo. Luke, Pearson y Todd¹⁴² en pacientes con agrandamiento de los ganglios linfáticos mediastinales por la TC, de > 1.5 - 2 cm, establecieron que el riesgo de presentar compromiso metastásico está por encima del 50%.

Finalmente, otros análisis retrospectivos han referido una exactitud que varía del 80 al 90%¹⁴⁰. Resulta importante considerar los casos presuntamente quirúrgicos, sin signos radiológicos de compromiso mediastinal, que presentan mediastinoscopia positiva para metástasis ganglionares.

No obstante lo hasta aquí referido, algunos autores han mostrado menor grado de sensibilidad y especificidad. Así por ejemplo, Incelet y cols.¹⁴³ en una experiencia que abarcó 350 pacientes estudiados prospectivamente por mediastinoscopia y comparados con pacientes evaluados por TC, la exploración endoscópica del mediastino arrojó una sensibilidad del 67% comparable con la obtenida por TC.

Los resultados falsos negativos oscilan entre 10-12%^{142, 143}. El grupo ganglionar que presenta mayor dificultad es el subcarinal (grupo 7) pudiéndose acceder sólo a los ganglios ántero-superiores. Los ganglios de la región subaórtica y ventana aorta pulmonar (grupo 5) son inaccesibles a

TABLA 47

	Tumores centrales	Positivo	Tumores periféricos	Positivo
E _I	46	5 (11%)	292	11%
E _{II}	507	124 (25%)	499	24%
E _{III}	364	256 (70%)	213	71%

Maasen W.

través de la mediastinoscopia convencional y pueden agregar inexactitud al procedimiento.

En la experiencia de Maasen⁸⁶, con más de 10.000 mediastinoscopias realizadas desde 1967, fue hallada mayor frecuencia de compromiso mediastinal en los carcinomas de localización central que en los periféricos (42% vs 30%). Además, en aquellos tumores centrales estadios I y II (N₂), es decir considerados quirúrgicos, hallaron un 23% de ganglios mediastinales metastásicos (N₂). Tomados en conjunto todos los tumores estadios I y II centrales y periféricos, **el 21% exhibió adenopatías metastásicas en el mediastino.**

La Tabla 47 muestra los resultados de la mediastinoscopia en el carcinoma bronquial⁸⁶.

Como podemos deducir de esta Tabla, **no debería excluirse la mediastinoscopia preoperatoria de los estadios I** ya que, aún en aquellos casos de tumores menores de 3 cm, un 11% de los pacientes quedarían fuera de las resecciones curativas. Sobre 143 pacientes con adenocarcinoma primario periférico la mediastinoscopia preoperatoria de rutina reveló un 33% de casos con compromiso ganglionar mediastinal.

Pearson⁸⁴ formuló una distinción pronóstica entre aquellos pacientes que presentan ganglios mediastinales positivos para metástasis en la mediastinoscopia y aquellos en que siendo negativa la exploración mediastinoscópica se hallan adenopatías metastásicas en el mediastino durante el curso de la toracotomía. En este último caso los pacientes muestran un mejor pronóstico que los primeros, aún realizándose en éstos resección y vaciamiento ganglionar.

Criterios mediastinoscópicos de inoperabilidad

- Adenopatías mediastinales altas (látero y/o pre traqueales)
- Metástasis extranodales (transcapsulares)
- Metástasis ganglionar contralateral

- Metástasis ganglionar de Ca anaplásico a pequeñas células
- Metástasis en el tejido célula-adiposo del mediastino
- Mediastino "congelado".

Mediastinoscopia evaluativa

Se denomina de esta forma a todos los **procedimientos mediastinoscópicos efectuados en pacientes presuntamente quirúrgicos** en los que se requiere determinar el compromiso o no del mediastino a fin de establecer la estrategia terapéutica a seguir. Como se ha mencionado anteriormente la mediastinoscopia positiva (N₂) no necesariamente excluye al paciente de la resección quirúrgica pero puede plantear la necesidad de terapias neo-adyuvantes o bien de linfadenectomía. No obstante, actualmente el hallazgo de metástasis linfáticas mediastinales constituye para la mayoría de los cirujanos torácicos, contraindicación de resección al menos como primera instancia.

Mediastinoscopia diagnóstica

Se define como tal aquella **mediastinoscopia indicada en un paciente con signos clínicos y/o radiológicos evidentes de inoperabilidad**, con la finalidad de obtener la estirpe histopatológica del tumor. Lógicamente, este procedimiento estará justificado sólo cuando por distintas razones, procedimientos menos invasivos no han logrado establecer el diagnóstico requerido (broncofibroscopia, punción bajo TC, biopsia de ganglio cervical o supraclavicular, etc...)

Indicaciones de la mediastinoscopia evaluativa: Debe realizarse en forma sistemática o selectiva?

Resulta evidente que el empleo de esta técnica exploratoria de los ganglios mediastinales a lo largo de los últimos 25 años ha demostrado su exactitud en la confirmación de la presencia o ausencia de ganglios linfáticos metastásicos con la enorme trascendencia que ello significa en la decisión terapéutica.

Sin embargo no todos los grupos utilizan las mismas indicaciones pre-operatorias como parte de la estadificación clínica. Lo que ha hecho modificar el concepto de la mediastinoscopia sistemática pre toracotomía ha sido el advenimiento de la TC.

La ATS* y la Sociedad Europea Respiratoria (ERS) han recomendado la TC para evaluar los ganglios mediastinales en pacientes sospechosos o probados de padecer cáncer pulmonar. Sin embargo, los índices de sensibilidad y especificidad reportados son variables. Mc Claud y cols refirieron una sensibilidad de 64% y una especificidad de 62%. Seely y cols.¹⁴⁵ utilizando un protocolo similar, hallaron cifras de 59% y 91% respectivamente. Contrariamente otros autores han comunicado índices de sensibilidad mayores del 90% y la introducción de la TC de alta resolución y la TC helicoidal han aportado sin lugar a dudas imágenes de mayor confiabilidad. Sin embargo a pesar de lo expuesto, no puede negarse que **un porcentaje nada despreciable de pacientes finalmente presentan adenopatías mediastinales metastásicas a pesar de no objetivarse las mismas en la TC (8-15%)** y por otra parte se requiere la confirmación histopatológica de las mismas ya que no todas las adenomegalias son portadoras de metástasis.

Actualmente están vigentes 2 estrategias aceptadas:

1. Muchos cirujanos torácicos, como Cooper, continúan afirmando la conveniencia de efectuar rutinariamente la mediastinoscopia transcervical como paso previo a decidir la toracotomía y resección, independientemente de la TC.

2. Otros grupos condicionan la mediastinoscopia al resultado de la TC. Cuando esta no muestra adenomegalias (ganglios mayores de 10-15 mm en su eje axial según los criterios) prefieren ir directamente a la toracotomía y resección con muestreo ganglionar o linfadenectomía sistemática para una adecuada estadificación quirúrgico-patológica. Si la TC revela la existencia de adenopatías sospechosas de metástasis efectúan la mediastinoscopia para confirmar la presencia o no de N₂. En este sentido, es importante resaltar los datos aportados por Nesblitt y Moores¹⁴⁶ y Rea y Libshitz¹⁴⁷,¹⁴⁸ en relación al tamaño de los ganglios y la posibilidad de metástasis en los mismos, según la TC:

Ausencia o < 1 cm:	8-15%
1-1.5 cm:	15-30%
1.5-2 cm:	50%
> 2 cm:	90%

Como vimos anteriormente, esta experiencia se contraponen con la de Hurtado Hoyo y cols.¹⁰⁶ en nuestro medio, quienes hallaron metástasis ganglionares en más del 90% de las veces en ganglios menores de 15 mm.

Pearson y cols.¹⁴⁴, Larsson¹⁵⁰, Nohl-Oser¹⁵¹ y Weiss y Boicot¹⁵² han coincidido en enfatizar que la mediastinoscopia debe continuar siendo utilizada como una ayuda fundamental en el establecimiento de operabilidad. **Siempre que la mediastinoscopia fue sistemáticamente empleada antes del tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón, ha habido una marcada disminución en el número de toracotomías exploradoras sin resección y una mayor supervivencia a 5 años en los pacientes resecados⁹⁶.**

EXPERIENCIA EN EL SECTOR DE CIRUGÍA TORÁCICA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BS. AS.

A partir del año 1975 en que uno de nosotros se entrenó en este procedimiento en el exterior hemos sido fervientes entusiastas de la mediastinoscopia transcervical tanto diagnóstica como evaluativa. Esta última la hemos empleado en forma sistemática antes de la toracotomía hasta el año 1980. A partir de esa fecha, luego de un análisis de correlación diagnóstica entre TC y mediastinoscopia decidimos adoptar la conducta de efectuar la exploración mediastinal pre-toracotomía sólo en aquellos casos en que la TAC mostraba ganglios sospechosos de metástasis. Este criterio lo hemos mantenido hasta la actualidad.

La Tabla 48 muestra el resultado de esa correlación, efectuada en 76 pacientes.

Los índices de sensibilidad, especificidad UPP y UPN de la TAC fueron 95.4%, 71.8%, 82% y 90% respectivamente.

En el año 1994 presentamos a la Academia Argentina de Cirugía nuestra experiencia sobre 457 mediastinoscopias, 355 de las cuales correspondían a cáncer de pulmón¹⁵³.

TABLA 48

Nº de pacientes	TAC	Mediastinoscopia	
		Positiva	Negativa
51	Positiva	42 (82.3%)	9
25	Negativa	2	23 (92%)

* Sociedad Americana de Tórax

Mediastinoscopia en Cáncer de Pulmón (n:355)

Evaluativas	224
Diagnósticas	131

Mediastinoscopias evaluativas

Sobre el total de 224 pacientes, 96 (42.8%) presentaron adenopatías mediastinales metastásicas. Es interesante recalcar que de los pacientes evaluados clínicamente con estudios radiológicos considerados normales el **25.7% presentó mediastinoscopia positiva (N₁)**. Como ya fuera expresado anteriormente en este Relato, es importante hacer notar que en los casos de cánceres avanzados, **en 16.9% de las veces (19/112) la mediastinoscopia demostró adenopatías metastásicas contralaterales (N₁)**.

En nuestra experiencia los índices de falsos negativos y falsos positivos fueron 7.8% y 0 respectivamente. La sensibilidad fue 90.5% y la especificidad 100%. El empleo de la biopsia por congelación durante la mediastinoscopia ofrece altos índices de seguridad. Las cifras de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la congelación durante el curso de estos procedimientos fueron 94.8%, 99% y 96.5% respectivamente, resultados que coinciden con los de otros autores¹⁵⁴.

Es de señalar el bajo índice de complicaciones, 2.18% (6 hemorragias, 2 implantes tumorales en la herida, 1 parálisis recurrencial). El único caso de muerte aconteció en una paciente no portado-

ra de un cáncer pulmonar sino de un gran tumor mediastinal bilateral con insuficiencia respiratoria. Excepto un caso de neumotórax, **todas** las demás complicaciones acaecieron durante el transcurso de las mediastinoscopias diagnósticas.

En una recopilación de la bibliografía internacional realizada por el Dr. Caruso con motivo de su tesis doctoral¹⁵⁵ sobre un total de 19.305 medias-tinoscopias hubo 347 complicaciones (1.79%) y 22 muertes (0.11%).

Mediastinoscopia diagnóstica

En 131 casos de cáncer pulmonar avanzado con "mediastino patológico", el 82% (108/131) demostró adenopatías metastásicas en la mediastinoscopia.

En 28 oportunidades el procedimiento se realizó en pacientes con síndrome mediastinal de vena cava superior.

Cuando la mediastinoscopia no logra el diagnóstico, principalmente en las lesiones izquierdas, puede complementarse la exploración con una mediastinotomía anterior (Chamberlain) alcanzando cerca del 100% de positividad diagnóstica si realmente existe la presencia de adenopatías mediastinales metastásicas.

En el caso de la mediastinoscopia diagnóstica, existen situaciones de "Mediastino congelado" o adenopatías íntimamente adheridas a estructuras vasculares que tornan sumamente riesgosas las maniobras para biopsiar las mismas debido a que

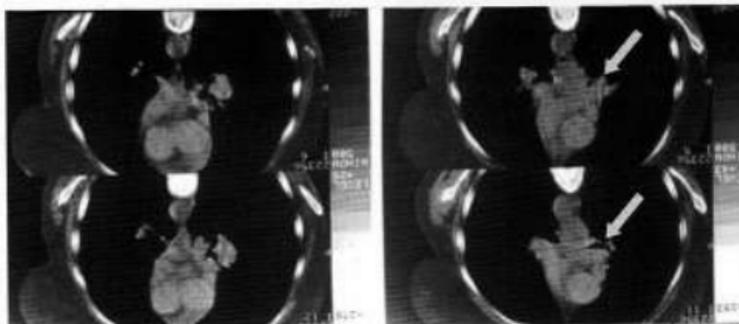


FIGURA 46

Masa ganglionar mediastinal que ocasionaba mediastino "congelado", haciendo riesgosa la toma biopsia convencional. La punción aspiración reveló la existencia de metástasis ganglionares de un cáncer de pulmón.

la prehensión y tracción con la pinza de biopsia puede arrastrar consigo la pared de un vaso y ocasionar hemorragia intensa (carótida, vena cava, ácigos, etc). A partir de 1983 comenzamos a utilizar para estos casos la **punción-aspiración de las masas mediastinales** a través del mediastinoscopio. Los casos correspondieron a tumores invasores de estructuras vecinas o conglomerados de adenopatías metastásicas con proceso inflamatorio peri-lesional (Fig. 46) Los resultados en 41 pacientes fueron tan favorables como los obtenidos con las punciones pulmonares transparietales, presentándose un solo falso negativo (2.4%).

Mediastinoscopia transcervical y Síndrome mediastinal vascular

Es extendido el concepto que la mediastinoscopia acarrea una elevada morbilidad y mortalidad en pacientes con síndrome de vena cava superior. Sin embargo esto no coincide con nuestros resultados ni con el de otros autores^{156, 157}.

Anteriormente hemos mencionado su empleo en 28 pacientes, con buenos resultados y sin complicaciones dignas de destacar (97% de positividad diagnóstica).

Lewis y cols.¹⁵⁷ refieren 15 mediastinoscopias efectuadas en pacientes con síndrome mediastinal

vena cava superior sin mortalidad y con una morbilidad inferior al 1%.

En definitiva, la presencia de un Síndrome mediastinal vascular por obstrucción de la vena cava superior **no invalida** la realización de la mediastinoscopia siempre que se cumplan ciertos recaudos técnicos (Fig. 47) Fundamentalmente se debe emplear el plano pre-traqueal el cual es avascular y una cuidadosa disección digital que deje el espacio adecuado para introducir el mediastinoscopio.

Como **corolario** de todo lo expuesto y teniendo en cuenta nuestra posición con respecto a este procedimiento podemos decir que^{158, 159, 160, 161}:

- La mediastinoscopia diagnóstica mantiene su vigencia con un índice de positividad de alrededor del 90% en presencia de adenopatías mediastinales metastásicas.
- La incorporación de la punción - aspiración al procedimiento constituyó un seguro y significativo aporte.
- Hoy día debe considerarse la videotoracoscopia como un complemento alternativo en casos seleccionados.
- Cuando la evaluación por TAC demuestra ganglios mediastinales sospechosos o francamente aumentados de tamaño (mayores de 1 cm) debe realizarse mediastinoscopia para completar la estadificación clínica.
- Cuando la evaluación del mediastino por TAC es normal puede realizarse directamente la toracotomía.
- La indicación selectiva de una mediastinoscopia evaluativa con TAC normal es aconsejable en algunos estadios T₁, T₂ y T₃.
- La morbilidad de la mediastinoscopia es extremadamente baja y la mortalidad prácticamente nula.
- Disminuye el número de toracotomías exploradoras elevando el índice de reseccabilidad.
- La presencia de un síndrome mediastinal de vena cava superior no es contraindicación de mediastinoscopia.

MEIADINOSCOPIA CERVICAL EXTENDIDA

Un número significativo de tumores que afectan el lóbulo superior izquierdo metastatizan en los ganglios del mediastino superior y no infrecuentemente en el anterior (para-aórticos y subaórticos).

Dado que la mediastinoscopia transcervical convencional logra biopsiar aquellos ganglios ubi-



FIGURA 47

TC correspondiente a un paciente con cáncer de pulmón y síndrome mediastinal vena cava superior. El diagnóstico histopatológico pudo efectuarse a través de mediastinoscopia transcervical. La flecha señala la vena cava superior rechazada y colapsada.

cados en el mediastino superior pero no los del compartimiento anterior, si queremos investigar completamente el terreno linfático de los cánceres que afectan el lóbulo superior izquierdo debemos recurrir simultáneamente a la mediastinoscopia y a la mediastinotomía anterior. Esto implica efectuar 2 incisiones y una mayor posibilidad de complicaciones (hemorragia, ligadura de los vasos mamaros, neumotórax, infección).

Para evitar la necesidad de realizar 2 intervenciones, Ginsberg y cols.¹⁹², del Grupo de Toronto, desarrollaron una extensión de la mediastinoscopia convencional que consiste en atravesar el mediastinoscopio el denominado "triángulo innominado" para penetrar a través de él en la celda mediastinal anterior y alcanzar de esta forma los ganglios para-aórticos y subaórticos. El "triángulo innominado" está delimitado por la arteria innominada medialmente, carótida izquierda lateralmente, vena innominada en su parte anterior y arco aórtico en la zona inferior. (Ver Figuras 54-55).

Mediante este recurso técnico es posible a través de un único abordaje transcervical, explorar los ganglios del mediastino superior y anterior, permitiendo de esta manera la estadificación ganglionar completa de los tumores ubicados en el lóbulo superior izquierdo, extendiendo el alcance de la exploración mediastinoscópica a los grupos 5 y 6 (Fig. 54 y 55).

De acuerdo a la experiencia de Ginsberg¹⁹², este procedimiento demostró una especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100%, valor predictivo negativo de 89% y sensibilidad de 69% muy similar a la de la mediastinotomía anterior. Freixinet, Gilart y cols.¹⁹³ refieren una sensibilidad de 81.2%, especificidad 100%; exactitud 93.8%; valor predictivo positivo 100% y negativo 91% y ausencia de complicaciones.

Finalmente es necesario recalcar, utilizando los propios conceptos de Ginsberg, que: "la mediastinoscopia cervical extendida **puede ser difícil de aprender**. Es recomendable el uso concomitante de la mediastinotomía anterior hasta que uno se adapte al procedimiento. No obstante con la primera puede establecerse la fijación del tumor a la ventana subaórtica, esta evaluación suele no ser tan exacta como cuando se utiliza la palpación bimanual a través de 2 incisiones* (como ocurre cuando se complementa la mediastinotomía anterior con la mediastinoscopia trans-cervical. (Fig. 48 a 53). Nosotros no tenemos experiencia con esta

técnica ya que nos parece riesgosa y consideramos además que la combinación mediastinoscopia-Chamberlain ofrece una mejor evaluación al permitir la exploración digital.

MEDIASTINOTOMÍA ANTERIOR DIAGNÓSTICA.

DETERMINACIÓN DE LOS GANGLIOS DE LA VENTANA AORTO-PULMONAR

Fue descrita por Mc Neill y Chamberlain en 1966¹⁹⁴. Permite alcanzar los ganglios ubicados en el mediastino anterior y en el hilio pulmonar. Consiste en acceder al mediastino en forma extrapleural a través del 2º cartilago costal (con resección del mismo). En el lado derecho este procedimiento permite biopsiar los ganglios hiliares, aquellos ubicados a lo largo de la vena cava superior, tráquea y arteria pulmonar. Sobre el lado izquierdo permite evaluar fundamentalmente las regiones para-aórtica y subaórtica (ventana aorto pulmonar - Grupo 5). Los tumores del lóbulo superior izquierdo tienen especial tendencia a dar metástasis en los ganglios del grupo 5. Estos, están considerados como ganglios mediastinales y representan el grupo N₂ más importante que no se ubican al alcance del mediastinoscopio. Los análisis de supervivencia en aquellos pacientes que tienen comprometida únicamente esta escala ganglionar es similar a la de los enfermos que sólo presentan un grupo gan-

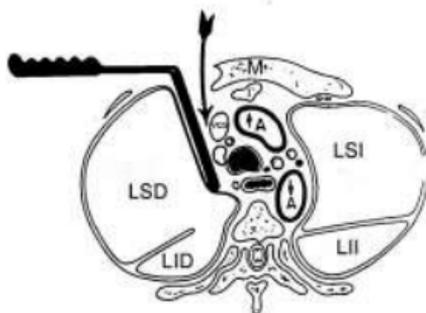


FIGURA 56

Sección horizontal del tórax a nivel del 2º cartilago costal. T: timo; A: aorta; VCS vena cava superior; LSD lóbulo superior derecho; LID lóbulo inferior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; LII lóbulo inferior izquierdo.

(Mc Neill MT, Chamberlain MJ. Diagnostic Anterior Mediastinotomy. *Ann Thor Surg* 1966, 2 n° 4, 532-539)

glionar metastático N_2 de cualquier otra región del mediastino, por lo cual su investigación en casos de sospecha de metástasis es trascendente.

La Figura 56, tomada de la comunicación original de Mc Neill y Chamberlain, ilustra claramente lo expuesto anteriormente. La Figura 57 A, B y C muestra la técnica en una experiencia personal.

Este procedimiento no se utiliza en forma sistemática o frecuente para evaluar los ganglios mediastinales durante la estadificación pre-toracotomía. Tiene indicaciones más selectivas y en general se lo emplea para obtener diagnóstico histopatológico en aquellos casos en que resultó negativa la mediastinoscopia cervical y existen evidencias radiológicas muy sugestivas de compromiso ganglionar de los grupos peri-aórticos y subaórticos. Combinando esta exploración con la mediastinoscopia logra obtenerse una exactitud evaluativa de los ganglios hilio-mediastinales que supera el 90% como fue demostrado en nuestra propia experiencia (95.5%) en casos de carcinomas inoperables¹⁰⁰.

En una comunicación efectuada en 1980¹⁰⁰ referimos 17 casos de mediastinotomía anterior en los cuales se efectuó además, la **apertura pleural** a fin de facilitar la obtención biopsica de la lesión pulmonar, (sobre todo en tumores del sulcus superior) o realizar un espolvoreo pleural con talco iodado para tratar en el mismo acto operatorio un derrame carcinomatoso. (Ver más adelante hilioscopia). En estos casos, la introducción del mediastinoscopio a través de la apertura pleural, nos permitió llegar al vértice pulmonar y tomar biopsias de lesiones que comprometen la cúpula torácica, estableciendo la estirpe histo-patológica además de evaluar contemporáneamente los ganglios hilio-mediastinales, la lodge de la vena cava superior, la superficie pleural, etc...

En nuestra metodología evaluativa de los cánceres de pulmón, la mediastinotomía anterior de Chamberlain constituye, en casos seleccionados, un procedimiento de inestimable valor como complemento de la mediastinoscopia transcervical o aún como indicación única, en la exploración del mediastino superior, con el objeto de evaluar el compromiso ganglionar hilar, de la ventana aorto-pulmonar (grupo 5) y/o del mediastino anterior (Factor N).

LA HILIOSCOPIA COMO PROCEDIMIENTO DE ESTADIFICACIÓN

Consiste en una modificación de la mediastinotomía anterior y fue comunicada por Paris y cols.

en 1979^{105, 106}. Consiste en abrir la pleura durante la realización de una mediastinotomía anterior y explorar endoscópicamente el hilio pulmonar con lo cual se obtiene información no sólo del mediastino sino también de la región hilar y la cavidad pleural (Fig. 58). **El valor de este procedimiento está limitado a los carcinomas pulmonares izquierdos y a la exploración de la extensión tumoral dentro de la cavidad pleural.** Sobre el lado izquierdo el cayado aórtico dificulta el acceso a los ganglios peribronquiales que sí pueden ser alcanzados mediante el empleo de esta técnica. **Además se logra biopsiar los ganglios que se ubican por dentro de la flexión pleural. (Grupo 10).**

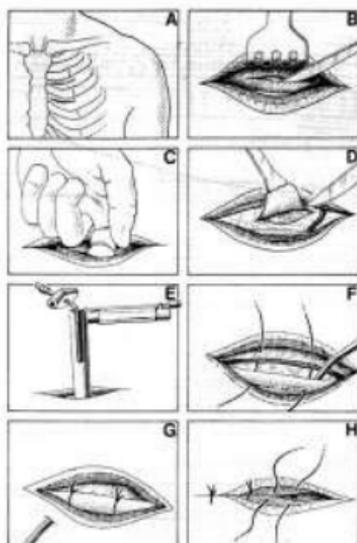


FIGURA 58

Técnica de la hilioscopia

- A, Incisiones paraesternales (segundo o tercer espacio)
 - B, Disección del pectoral mayor e intercostal
 - C, Exploración digital del mediastino
 - D, Apertura de la pleura
 - E, Introducción del mediastinoscopio en la cavidad pleural
 - F, G y H, Cierre de la incisión
- (Extraído de Hilioscopia as a staging procedure, Paris F. y col.

International trends in general thoracic surgery, Capitulo 4 pag. 54-58, 1985 Edit. W.B. Saunders)

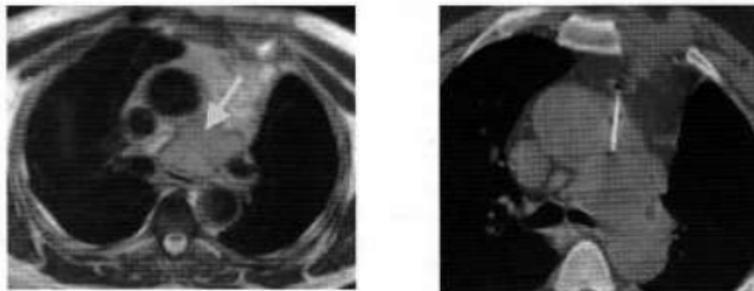


FIGURA 59

A la izquierda, imagen de resonancia magnética mostrando adenopatías mediastinales. A la derecha, imagen de TAC en la cual se visualiza aguja de punción biopsia introducida en forma para-esternal izquierda y para aórtica: metástasis ganglionares de cáncer pulmonar.

También permite obtener información sobre la existencia de invasión neoplásica en los vasos del hilio pulmonar (aorta, arteria pulmonar, vena pulmonar superior).

En el lado derecho es posible determinar si existe compromiso directo de la vena cava superior. En una publicación de 1985, Paris y cols.¹⁶⁶ describen 214 hiloscopías en pacientes portadores de cáncer de pulmón. En 140 oportunidades (65%) el estudio resultó positivo y contraindicó todo intento de resección.

Las causas de inoperabilidad referidas por Paris y cols. fueron:

- Invasión de la grasa mediastinal
- Invasión de la aorta o vena cava superior
- Infiltración pericárdica y de los vasos pulmonares
- Extensión neoplásica extraganglionar
- "Sellamiento" de la ventana aorto-pulmonar
- Compromiso de los ganglios mediastinales anteriores

La exactitud del procedimiento referido por Paris fue de 94%. Es necesario remarcar que existen áreas que no son alcanzables y que justifican la existencia de falsos negativos: aorta descendente, diafragma y cuerpos vertebrales.

BIOPSIA DEL MEDIASTINO POR PUNCIÓN TRANS-PARIETAL

Debe marcarse una diferencia entre la punción-biopsia para establecer diagnóstico histo-patológi-

co de aquella destinada a confirmar la existencia o no de adenopatías metastásicas en el mediastino con fines de evaluación pre-operatoria. La capacidad de este procedimiento para proporcionar diagnóstico es alta (90% o más) aunque no es de empleo muy frecuente con fines estadificatorios. En general se lo utiliza en aquellos casos de adenopatías de más de 1,5 cm y algunas publicaciones mencionan resultados similares al de la mediastinoscopia, cuando se recurre a la punción guiada por TAC. En nuestra experiencia ha sido de utilización excepcional y de ninguna manera creemos que pueda reemplazar a la exploración mediastinoscópica a no ser en casos muy particulares. Puede ocasionar Neumotórax y hemorragia¹⁶⁷. Se relatan hasta 50% de falsos negativos, motivo por el cual sólo tendría valor cuando es positiva¹⁶⁸.

En realidad es una técnica fundamentalmente aplicable en los casos de masas adenopáticas mediastinales con fines de confirmar un diagnóstico y no tanto como procedimiento de estadificación (Fig 59).

ESTADIFICACIÓN INTRAOPERATORIA

Como hemos referido en capítulos previos, la estadificación clínica permitirá definir la estimación de un pronóstico y establecer la conducta terapéutica considerada adecuada. Los estadios I y II son claramente quirúrgicos. Los estadios III₁ pueden llegar a la cirugía en pacientes seleccionados y los

estadios III_a y IV se los considera, en general, fuera de toda chance quirúrgica curativa.

Aún habiéndose efectuado una estadificación clínica minuciosa, los pacientes que son operados (sobre todo E₁ y II₁) deben ser sometidos durante el transcurso de la cirugía a una serie de pasos evaluatorios con el objeto de ratificar o rectificar los hallazgos clínicos pre-operatorios y al mismo tiempo adecuar la amplitud de la resección a las circunstancias intraoperatorias.

Con el objeto de ser ordenados, podemos resumir la estadificación intraquirúrgica en las siguientes etapas fundamentales:

1. Evaluación del tumor (Factor T)

Las características básicas a evaluar son: dimensiones, extensión translobar, relación con estructuras vecinas como mediastino, diafragma y pared torácica, sección bronquial, existencia de nódulos satélites, existencia de metástasis pleurales, presencia de derrame pleural.

Uno de los aspectos más importantes referido a las características del tumor es la existencia o no de invasión a estructuras regionales. En aquellos tumores que se muestran adheridos a la pared torácica, deberá determinarse la factibilidad de efectuar una disección extra pleural o la necesidad de resecar el sector de pared torácica comprometido. La invasión neoplásica de la pleura parietal o del plano costo intercostal corresponde a un T₃. Esto podrá ser confirmado en cortes por congelación o bien en estudios anatomopatológicos diferidos. Por regla general, la impresión macros-cópica suele ser suficiente criterio para decidir entre una resección extrapleural solamente o realizar concomitantemente parietectomía y lobectomía o neumonectomía. Un factor a considerar en el tumor primario es el compromiso de la pleura visceral, aunque esto no modifica la táctica quirúrgica y pertenece al dominio del patólogo. Conceptos similares podrían establecerse para aquellos tumores que se adhieren al diafragma. La extensión del tumor al mediastino obliga a evaluar la existencia de invasión a estructuras resecables como el pericardio o vena cava superior, en cuyo caso determinará un T₃. Cuando se constata compromiso neoplásico de órganos vitales como esófago, tráquea, aurícula, etc... se confirma la presencia de T₄ y habitualmente el paciente queda fuera de la chance quirúrgica. En aquellos tumores próximos al bronquio fuente debe

efectuarse el estudio por congelación del margen de sección bronquial para tener la seguridad de no dejar tumor residual (R₁) en el cierre del bronquio.

2. Evaluación de los ganglios hiliares y mediastinales (Factor N)

El estado ganglionar final de un tumor sólo puede ser determinado por la exploración quirúrgica del tórax. Independientemente de la extensión de la estadificación preoperatoria, una exacta evaluación intraoperatoria resulta necesaria para planificar la resección. En general la investigación de los ganglios hilio-mediastinales constituye el primer gesto quirúrgico antes de iniciar la misma. Si bien con la pieza de lobectomía o neumonectomía normalmente se resecan un cierto número de ganglios regionales, para efectuar una correcta evaluación estadificatoria se debe proceder en forma sistemática y ordenada. La primera maniobra suele ser la palpación de estos ganglios. Según Gaer y Goldstraw la palpación digital de los ganglios mediastinales tiene un VPP de 64% pero un VPN de 96%¹⁶⁹.

Existen dos formas de estadificar intraoperatoriamente los ganglios del mediastino: **Muestreo ganglionar o linfadenectomía sistemática.**

Si bien algunos autores proponen la linfadenectomía radical sistemática como procedimiento de estadificación completa¹⁷⁰, además de un teórico efecto terapéutico, no hay datos suficientemente sólidos que avalen esta conducta por encima del muestreo ganglionar^{171, 172}.

Los que se oponen al vaciamiento radical sistemático alegan una más alta cifra de morbimortalidad debido a una extensa desvascularización con el agregado de un posible efecto negativo sobre el pronóstico a largo plazo ocasionado por una disminuída respuesta inmunológica local¹⁷².

Thomas y cols. aconsejan el empleo del muestreo de los diferentes grupos ganglionares para fines estadificatorios^{173, 174} al igual que Miller y cols.¹⁷¹. Un muestreo riguroso debe obtener, para biopsia, ganglios del mediastino superior (2, 4 R/L), subcarinales (7), subaórticos (5), peribronquiales (10 R/L) e intrapulmonares (11-12-13-14). Estos últimos están incluidos siempre en la pieza operatoria. Se podría agregar también la toma biopsia de los ganglios 8 y 9. Los cirujanos partidarios de la linfadenectomía radical como gesto terapéutico harán estudios por congelación para determinar la extensión

de la cirugía. Aquellos otros que solo otorgan valor estadificadorio al muestreo podrán recurrir exclusivamente al estudio histopatológico diferido.

En este tópico resulta interesante destacar la comunicación efectuada por Della Torre y Cols. en nuestro país (1990)¹⁷³ con el objetivo de evaluar los diferentes métodos propuestos para la estadificación intraoperatoria de los ganglios mediastinales y analizar la concordancia quirúrgico-patológica de los mismos. El estudio fue multicéntrico y se analizaron 180 pacientes operados, divididos en 2 grupos:

A. Exploración palpatoria y visual del mediastino con biopsia sólo ante presunción de ganglio patológico (62 pacientes)

B. Estudio mediastínico sistemático:

1) Muestreo completo (86 pac.)

2) Vaciamiento radical (32 pac.)

Los resultados fueron los siguientes:

	Método tradicional (A) %	Método sistemático (B) %
N_1	15	23
N_2	19	28

Con el método sistemático, el porcentaje de adenopatías metastásicas fué mayor ($p < 0.05$)

Si bien el estudio mediastínico sistemático resultó claramente superior, a los fines estadificatorios no hubo mayores diferencias en la incidencia de N_1 y N_2 entre el muestreo y el vaciamiento radical con lo cual este último no presentaría ventajas, agregando cierta morbilidad.

	Muestreo %	Vaciamiento radical %
Sensibilidad	83.3	100
Especificidad	64.5	78.2
VPP	47.6	64.2
VPN	90.9	100

Una conducta propuesta es la de biopsiar las escalas ganglionares más frecuentemente comprometidas: 4, 5 y 7 ("muestreo mínimo"). También es dable destacar que, según la experiencia de los autores, el 50% de las adenopatías aparentemen-

te patológicas durante el acto quirúrgico resultaron negativas para metástasis en el estudio diferido.

Según las propias palabras de Della Torre y cols.: "Para conocer con precisión la realidad de la invasión linfática regional en el cáncer del pulmón es indispensable el estudio sistemático del mediastino, ya sea con muestreo o vaciamiento. La conducta tradicional de extirpar solamente los ganglios con apariencia patológica debe ser abandonada" (Fig. 60 y 61). Conceptos similares fueron expresados por Grinspan y Gómez en 1987 (ver más adelante en Subestadificación: algunas consideraciones...).

3. Evaluación del espacio pleural (Factor T)

No es infrecuente hallar cierta cantidad de líquido en la cavidad pleural durante el transcurso de una toracotomía por cáncer pulmonar. Si el análisis citológico (extendido sobre porta objeto o citología del líquido) resulta positivo para células neoplásicas el tumor primario será considerado como T_4 y se renuncia a la resección quirúrgica. Muchos consideran esta situación como carcinomatosis pleural, debiendo plantearse la pregunta si no es más correcto considerarlo como M_1 . El mismo razonamiento es válido para el hallazgo de implantes pleurales.

Cuando el derrame pleural no presenta células neoplásicas, no existe contraindicación de cirugía ya que la presencia de líquido pleural en esos casos puede deberse a otras causas, no relacionadas directamente con el tumor (atelectasia, neumonía post-obstructiva, etc...). Más adelante, en otro capítulo de este relato me referiré más extensamente a este tema, conjuntamente con las técnicas de lavado pleural y citología por contacto ("touch citology") como métodos de estadificación.

4. Presencia de nódulos satélites

Si bien actualmente los estudios con TAC, TAC helicoidal y TAC con alta resolución poseen gran sensibilidad para demostrar la presencia de nódulos agregados al tumor primario (ipsi o contralaterales), toda exploración intraquirúrgica debe corroborar la existencia o no de estos nódulos satélites mediante una prolija palpación. Como ya ha sido expresado en otra parte, la presencia de uno o más nódulos tumorales en el mismo lóbulo donde asienta el tumor primario, caracterizan un T_4 mientras que cuan-

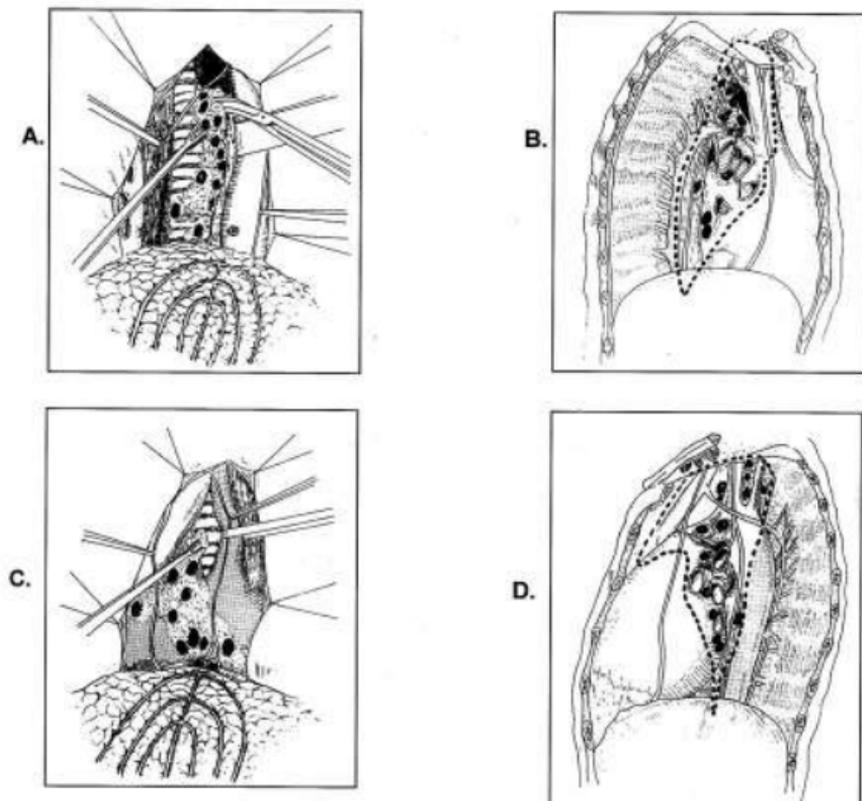


FIGURA 60

Linfadenectomía mediastinal. A. y B. Lado derecho. Disección de los ganglios del mediastino superior.

La línea de puntos marca el área de linfadenectomía mediastinal o muestreo completos. C. y D.

Idem. Lado izquierdo.

(Extraído de: Naruke T. Mediastinal lymph node dissection. In: General Thoracic Surgery 4th Ed. 1994 Shields TW Chap. 33, p 469-480)

do se ubican en otros lóbulos homo o contralaterales hablaremos de M₁ (dichos nódulos deberán ser precisamente evaluados con biopsia por congelación).

ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA

Si bien no hay actualmente un consenso establecido con respecto a la linfadenectomía regional o su alternativa, el relevamiento de los grupos ganglionares mediastinales (muestreo) la omisión de alguno de estos procedimientos durante la resección de un cáncer pulmonar, conlleva la posibilidad de sub-estadificación y la consecuente fa-

lla en establecer pronóstico y táctica de tratamiento (adyuvancia). El concepto de ganglio centinela fue introducido por Cabanas¹⁷⁶ en 1974 y posteriormente desarrollado para el melanoma y el cáncer de mama. De acuerdo a las comunicaciones originales, infiltrando el tejido peritumoral con un colorante lipofílico (por ej. Isosulfan azul) y haciendo la disección del **primer ganglio loco-regional que se colorea**, del estudio anátomo-patológico del mismo puede inducirse la presencia o no de otras metástasis ganglionares. El fundamento radica en que las células neoplásicas se diseminan inicialmente por una vía linfática dominante hacia

la primera escala ganglionar, desde donde difunden hacia otras vías y/o escalas (esa 1^{er} escala ganglionar no necesariamente es el ganglio más próximo al tumor). Según la experiencia recogida en melanoma y Ca de mama, cuando esa primer escala está libre de metástasis, puede inducirse que el resto de los ganglios regionales también lo estarán^{177, 178}. Estos conceptos iniciales resultaron útiles para limitar los vaciamientos ganglionares axilares e inguinales con criterio profiláctico.

El mayor beneficio potencial de este "mapeo" del ganglio centinela en cánceres resecables es la posibilidad de dirigir la atención e intensificar el estudio histo-patológico en regiones donde con mayor probabilidad puedan hallarse metástasis ganglionares en lugar de hacerlo sobre la totalidad de los ganglios resecados¹⁷⁹.

La aplicación de técnicas más sensibles, como tecnecio (Tc^{99}), inmunohistoquímica y marcadores biomoleculares (reacción en cadena de la polimerasa) en la detección de micro-metástasis ganglionares aumentó los beneficios del procedimiento^{180, 181}.

Los mismos principios antes enunciados pueden ser aplicables a los ganglios hilio-mediastinales de aquellos pacientes operados por cáncer pulmonar. Si pudiera demostrarse que la ausencia de metástasis en un ganglio centinela traduce ausencia de metástasis en el resto de los ganglios mediastinales, obviamente se evitarían numerosas linfadenectomías realizadas con fines estadificatorios (lo mismo se aplica al muestreo ganglionar).

Little y cols.¹⁸² relatan una experiencia utilizando isosulfan azul, sobre 36 pacientes resecados por cáncer pulmonar. La técnica consistió en inyectar el isosulfan en los 4 cuadrantes alrededor del tumor. Durante el transcurso de la operación el primer ganglio en teñirse fue considerado como ganglio centinela. En 17 (47.2%) determinaron el ganglio centinela; en los 9 casos en que éste resultó negativo para metástasis, el estudio histopatológico de la linfadenectomía mediastinal confirmó la ausencia de metástasis en el resto de los ganglios (especificidad=100%). En 5 oportunidades **el ganglio centinela fue hallado en el mediastino ("skip" metástasis)**.

Posteriormente en el año 2000, Liptay y cols.¹⁸³ refirieron su experiencia sobre 45 pacientes operados, empleando como trazador el Tc^{99} . Este es inyectado en forma intraoperatoria en los 4 cuadrantes alrededor del tumor y se utiliza un colimador (Gamma

Probe) para detectar los ganglios. En 37 pacientes (82%) logró identificarse el ganglio centinela, de los cuales 8 fueron mediastinales. Todos los ganglios fueron estudiados con inmunohistoquímica. En 12 pacientes se hallaron ganglios positivos para metástasis (10 N₁; 2 N₂). El estudio mostró 5.4% de falsos negativos y una exactitud de 94.6%.

En una comunicación posterior (2002)¹⁷⁹ los mismos autores refirieron los resultados obtenidos sobre 91 pacientes resecados, en 78 de los cuales (86%) se identificó el ganglio centinela. En 21 (27%) se comprobó la existencia de metástasis. Hubo 7 pacientes falsos negativos ya que en ellos se detectaron micrometástasis con inmunohistoquímica (citoqueratina).

Es interesante destacar que **20% de los ganglios centinelas fueron mediastinales** (N₂; "skip" metástasis).

Como puede observarse en las comunicaciones citadas, la detección intraoperatoria del ganglio centinela mejoró sensiblemente cuando se utilizaron radionucleidos (Tc^{99}) en lugar de los colorantes clásicos. Sin embargo, los radioisótopos pueden aumentar los falsos positivos debido a la captación del trazador por parte de otros ganglios no centinelas¹⁸³.

Es un hecho demostrado que pacientes resecados por cáncer de pulmón clasificados como N₀ luego del estudio convencional de los ganglios mediastinales, resultan N₁ o N₂ cuando esos mismos ganglios son analizados con técnicas inmunohistoquímicas (metástasis ocultas, micrometástasis). Asimismo, el hallazgo de "skip" metástasis en ganglios mediastinales puede llegar a ser mayor del 40% en los casos de cáncer pulmonar operados, según Izicki y cols.¹⁸⁴. El estudio histopatológico exhaustivo de todos los ganglios mediastinales, extraídos por muestreo o linfadenectomía resulta un procedimiento laborioso y caro en caso de realizarse en todas las piezas resecadas. Por el contrario, la identificación del ganglio centinela (1^a estación ganglionar que drena un tumor de pulmón) permite a los patólogos intensificar el estudio en la búsqueda de metástasis sólo sobre una escala ganglionar (N^o de cortes, inmunohistoquímica, marcadores). Por otra parte, si se valida este procedimiento estadificadorio, el hecho de determinar la existencia o no de metástasis en el ganglio centinela permitirá seleccionar más racionalmente aquellos casos que requieren linfadenectomía: evidentemente podrán descartarse del vaciamiento mediastinal aquellos pacientes cuyo

ganglio centinela es negativo para células neoplásicas.

La existencia de "skip" metástasis ocurre más frecuentemente en los tumores de los lóbulos superiores y en los adenocarcinomas¹⁸⁵. En estos casos, el empleo de la detección del ganglio centinela puede poner en evidencia esta forma de drenaje linfático. Diversos estudios de supervivencia en casos de "skip" metástasis han revelado mejor evolución alejada en esos casos que en aquellos en que están comprometidas varias escalas ganglionares.

Según Liptay y cols.¹⁷⁹, el grupo de pacientes que más podría beneficiarse del empleo del ganglio centinela es aquel con tumores pequeños y ganglios clínicamente negativos. En esos casos, la incidencia de metástasis ganglionar puede ser de 15 a 20%. Además, la presencia de micrometástasis en ganglios inicialmente negativos por los procedimientos convencionales presenta alta relevancia pronóstica y terapéutica (adyuvancia). En este sentido, Kubuschock y cols.¹⁸⁶ refieren en su experiencia sobre 125 pacientes N_0 con estudios convencionales (H. E.) 22% de casos de ganglios positivos, con técnicas inmunohistoquímicas (N_+ y N_0).

Como **corolario** de lo expuesto podemos decir que:

1. Sabemos que la presencia de ganglios metastáticos es de fundamental relevancia pronóstica y terapéutica.

2. La linfadenectomía mediastinal se utiliza como procedimiento estadificador aunque se describe mayor morbilidad postoperatoria inherente al método.

3. El procedimiento alternativo a la linfadenectomía es el relevamiento ganglionar, el cual, para ser significativo, debe recoger ganglios del mayor número posible de escalas (no menor de 3).

4. El análisis histopatológico de los ganglios extraídos resulta laborioso y caro, sobre todo si se utilizan técnicas inmunohistoquímicas u otros marcadores.

5. La meta, en los casos de pacientes con ganglio centinela negativo, es utilizar esta información durante el acto quirúrgico como guía para el cirujano.

6. El estudio del ganglio centinela permitiría: a) Ahondar los estudios anteriormente mencionados sólo sobre una escala ganglionar. B) Racionalizar el vaciamiento ganglionar, excluyendo del mismo a pacientes con ganglio centinela negativo. C) Evidenciar la presencia de skip-metástasis.

7. Un mayor número de pacientes aparecerán clasificados como N_+ y recibirán terapéuticas adyuvantes. Este fenómeno (Will Rogers) se traducirá en mejor supervivencia alejada para cada uno de los estadios.

TUMOR RESIDUAL (R_+). IMPORTANCIA DE LA EXISTENCIA DE CARCINOMA RESIDUAL EN LA SECCIÓN BRONQUIAL

La resección incompleta del cáncer pulmonar augura un efecto negativo tanto sobre el control local de la enfermedad como sobre la supervivencia alejada. Durante los primeros 20 años, el sistema TNM de estadificación no tomó en cuenta este parámetro. En 1978, la AJCC propuso complementar la clasificación TNM con el concepto de tumor residual (R)¹⁸⁷. La UICC en 1987 publicó una clasificación de R que consideró tanto el tumor a distancia como los restos neoplásicos loco-regionales¹⁸⁸. Dicha clasificación fue aceptada por la AJCC y publicada en el Manual de Estadificación del Cáncer¹⁸⁹.

La clasificación R , como auxiliar del TNM, **denota la ausencia o presencia de tumor residual con posterioridad al tratamiento** (principalmente quirúrgico). En el último caso, describe la existencia macro o microscópica de estos restos neoplásicos tanto en el sitio del tumor primario como en los ganglios loco-regionales. Es así como refleja la eficacia de la resección quirúrgica y establece tácticas de tratamiento post-operatorio constituyéndose en un importante indicador pronóstico¹⁹⁰. En la experiencia de Pitz y cols.¹⁹¹ la supervivencia a 5 años de los tumores clasificados como T_3 fue de 35% en aquellos casos de resección completa contra 18% cuando la misma resultó incompleta.

La clasificación R puede ser utilizada tanto después de la ablación quirúrgica como a posteriori del tratamiento químico o radioterápico.

La AJCC y la UICC establecieron las siguientes categorías¹⁹²:

R_+ : No puede ser establecida la presencia de tumor residual

R_0 : ausencia de tumor residual

R_1 : tumor residual microscópico

R_2 : tumor residual macroscópico

En dicha clasificación intervinieron la observación macroscópica del cirujano y finalmente la determinación del patólogo sobre la presencia o no de residuos tumorales microscópicos a nivel del

corte bronquial o en otras zonas de despegamiento del pulmón de la pared torácica, mediastino, etc...

Para R_1 , la definición más adecuada sería tumor residual no detectable. R_1 es establecido por el patólogo mientras que R_2 puede ser apreciado por el mismo cirujano actuante.

En lo que respecta a la presencia o no de tumor en los márgenes de resección, debe ser especificada de acuerdo con la topografía de la pieza operatoria. Se acepta que los focos neoplásicos a nivel del margen de resección se corresponden con tumor residual en el sitio quirúrgico.

Algunos autores como Shields¹⁹³ han hecho notar que ciertos pacientes con enfermedad residual microscópica (R_1) a nivel de la sección bronquial no presentan peor pronóstico que el resto.

Con respecto a la presencia microscópica de tumor a nivel del corte bronquial, han sido definidas diferentes categorías de extensión neoplásica en la mayoría de las comunicaciones sobre el tema. Estos trabajos concuerdan en que la **invasión residual peribronquial** resulta de peor pronóstico que la presencia de "carcinoma in situ".

Resulta interesante destacar la comunicación de Cotton¹⁹⁴ quien establece una diferencia pronóstica en función de la topografía intra o extra mucosa del residuo neoplásico. La invasión extra-mucosa puede corresponder a una invasión peribronquial directa del tumor y/o las adenopatías o bien a invasión linfática submucosa.

Snifder y cols.¹⁹⁵ han clasificado estos pacientes en 3 subgrupos:

- Invasión peribronquial residual*
- Carcinoma microinvasivo*
- Carcinoma "in situ"*

En la experiencia de Doddoli y cols.¹⁹⁶, la supervivencia global a 5 años hallada para cada uno de esos grupos fue:

- Invasión peribronquial 20 ± 10.3%
- Carcinoma microinvasivo 0%
- Carcinoma *in situ* 38.7 ± 13.7%

De acuerdo a los trabajos de Doddoli¹⁹⁶ y de Kaiser¹⁹⁷, la **invasión peribronquial se acompaña siempre de metástasis ganglionares** y comporta un mal pronóstico. Un estudio prospectivo de Kaiser y Vogt-Moykopf¹⁹⁸ sobre 120 pacientes confirma la mayor prevalencia de R_1 en estadios T y N avanzados, estableciendo la importancia que tiene la distancia entre el tumor y la sección bronquial. Cuando ésta es inferior a 1 mm, la invasión

del corte bronquial es de 100%, cuando se ubica entre 10-20 mm es de 5%.

El análisis intraoperatorio por congelación de la Sección de corte bronquial está sujeto a numerosos falsos negativos pudiendo llegar a 41.7%, aún en manos de patólogos experimentados¹⁹⁷.

Es muy importante tener en cuenta que ciertos detalles técnicos pueden dar la falsa visión de tumor residual en el margen bronquial cuando en realidad el corte ha pasado a mayor distancia. Esto podría explicar la buena evolución de algunos pacientes en los cuales la anatomía patológica informó que la sección del bronquio pasó inmediatamente al lado del tumor. Las Figuras 63 y 64 muestran dos aspectos de técnica que pueden llevar a confusión sobre la verdadera distancia que existe desde el corte bronquial hasta el tumor.

Lacasse y cols.¹⁹⁹ efectuaron en 1998 un estudio sobre 399 pacientes, en quienes la resección resultó incompleta, con el objeto de determinar el valor pronóstico de la presencia de tumor en el margen de resección bronquial o en la más alta estación ganglionar tributaria del pulmón afectado. En su experiencia, el margen de resección positivo no alcanzó significancia estadística como factor predictivo de recurrencia aún en análisis univariados. En un intento de establecer las bases para una definición de resección incompleta, surgieron 2 criterios: 1. Debe contener sentido biológico. 2. Debe tener un fuerte valor predictivo. En este sentido según su opinión, la positividad de la más alta escala ganglionar (ganglio marginal) también falla como criterio para una definición de resección incompleta y concluyen que debería reconsiderarse el concepto tradicional de tumor residual (resección incompleta).

Como **corolario** de la bibliografía consultada, podemos concluir que:

1. Los pacientes portadores de **carcinoma residual intramucoso** (Fig. 62) presentan buena probabilidad de supervivencia a largo tiempo en estadios tempranos (TNM), comparables a los casos en que la resección fue completa.

2. La **invasión peribronquial residual** generalmente acompaña a metástasis ganglionares, lo cual implica mal pronóstico (N_1, N_2)

3. La presencia de **carcinoma "in situ" residual** no influencia la supervivencia alejada por sí misma, lográndose el control local de la enfermedad a través de radioterapia al igual que en el punto 1.

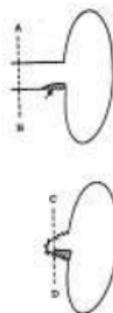


FIGURA 63

Esquema que muestra tumor comprometiendo el bronquio antes y después de la sección quirúrgica. Puede observarse que la distancia A-B al tumor antes de la resección es mayor que la distancia desde C-D una vez extraída la pieza por efecto de la retracción bronquial. A causa de ésta el examen de la sección C-D puede mostrar tumor en el margen bronquial dando la falsa impresión de tumor residual (R1)



FIGURA 64

Imagen de tumor que compromete bronquio antes y después de fijar la pieza en formol. Dicha fijación ocasiona retracción bronquial y produce el mismo efecto que en la figura 63 (Línea E-F)

(Figuras extraídas de Law, MR; Hodson, ME; Lennox, SC. Implications of histologically reported residual tumors on the bronchial margin after resection for bronchial carcinoma. Thorax 1982; 37:492-495)

4. Estos hallazgos justifican establecer una diferencia en los casos R₁ según el tumor residual

sea intramucoso o extramucoso (invasión peribronquial).

Nuevos métodos y desarrollo del factor R

Dadas las indicaciones de terapias adyuvantes (quimio/radioterapia) y el valioso índice pronóstico que se desprende de la presencia de tumor residual (R₁; R₂) se han ido desarrollando nuevos métodos para aumentar la sensibilidad en la detección de focos neoplásicos residuales además del examen de los márgenes de resección. Estos son: citometría de flujo y biología molecular. Sin embargo, los casos en los que se emplean estas técnicas no pueden ser comparados con aquellos en quienes se emplean los métodos convencionales¹⁹⁴. Otros procedimientos complementarios del TNM para establecer la presencia o no de tumor residual como la determinación de micrometástasis, células tumorales aisladas (sangre, médula ósea) o el lavado de cavidades serosas (lavado pleural) serán descriptos más adelante.

Aspectos particulares a tener en cuenta en la estadificación R¹⁹⁰

1. En las resecciones con linfadenectomía, se denomina ganglio "Marginal" al que se encuentra cerca del margen de resección más distal al tumor primario. El compromiso de este ganglio o de una adenopatía "Centinela" no influye la clasificación R.

2. Si se hallan células neoplásicas en el interior de los vasos linfáticos o sanguíneos del margen de resección **sin contacto con el endotelio ni invasión de la pared vascular, se debe considerar R₀**.

3. Si bien ha habido propuestas de considerar R1 cuando el margen de resección pasa a 1 mm o menos del tumor, por el momento R₁ deberá establecerse **sólo cuando el corte pasa por el tumor**.

4. La existencia de tumor residual R₂ después de la cirugía **no es sinónimo de R₁**.

5. Wittekind y cols.¹⁹⁰ proponen el siguiente esquema de fichaje para ser llenado por el cirujano a fin de establecer el factor R como complemento del TNM. (Página siguiente)

Evidencia macroscópica de tumor residual	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI (R ₂)	
Tumor residual presente (microscópico)	Sitio	Biopsia	
	_____	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI (R ₁)

MÉTODOS NO CONVENCIONALES DE ESTADIFICACIÓN

ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

Como hemos expresado en capítulos anteriores, el diagnóstico de adenopatías metastásicas mediastinales (N₂) es de capital importancia para el establecimiento del pronóstico y conducta terapéutica en un paciente con cáncer de pulmón. La evaluación imagenológica de los ganglios del mediastino se efectúa básicamente por TAC. Sin embargo, el diagnóstico de adenopatías sospechosas de metástasis se fundamenta exclusivamente en el tamaño de los ganglios y por otra parte la exactitud diagnóstica de la TAC es baja, oscilando alrededor del 60%.

La mayor dificultad diagnóstica de la TAC radica en la discriminación de los ganglios del hilio pulmonar. Las estructuras linfáticas adyacentes a la arteria y vena pulmonares resultan poco diferenciables y la TAC no constituye una herramienta suficiente. El movimiento de estos vasos hiliares y los cambios parciales de volumen de los mismos juntamente con la aurícula izquierda y el arco aórtico hacen que los ganglios de la ventana aorto-pulmonar, subcarinales y paraesofágicos sean insuficientemente caracterizados por la TAC²⁰.

Esta falencia de los estudios tomográficos puede ser superada por la **ultrasonografía endoscópica transesofágica (UETE)** (Fig. 65).

En la experiencia de Kondo y cols.²⁰⁰, este procedimiento permitió individualizar los ganglios de los grupos 4 y 5 a la izquierda y las restantes escalas 7, 8 y 10 prácticamente en todos los casos. El Grupo 9 (ligamento triangular) fue visualizado en el 40% de los pacientes evaluados. Cuando fueron comparadas la capacidad imagenológica de la TAC y la UETE, excluyendo los ganglios del grupo mediastinal superior derecho, se constató una superioridad significativa de la UETE sobre la TAC (62.3% vs 40.1% respectivamente). El hallazgo de

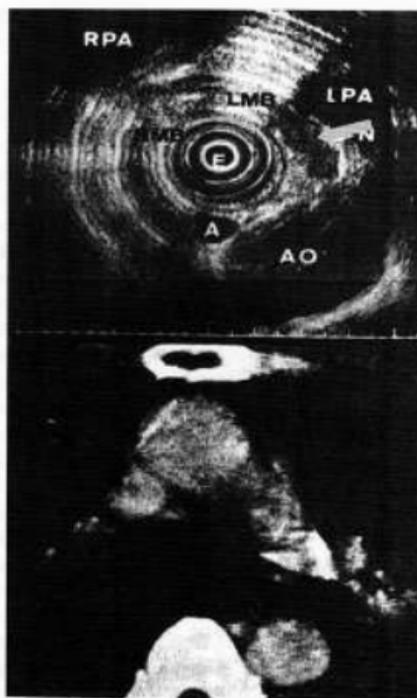


FIGURA 65

Ultrasonografía Endoscópica Transesofágica mostrando adenopatías metastásicas peritraqueobronquicas (flecha). El corte de TC al mismo nivel no muestra dichas adenopatías. AO: aorta; E: esófago
(In: *General Thoracic Surgery, Shields TW 4th Edition, Chapter 87, pag. 1140, extraído de: Kondo y cols. Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer, Chest 1990; 98: 586*)

ecos internos en los ganglios no es una característica específica de metástasis. **Las adenopatías metastásicas pueden ser diferenciadas de las no metastásicas por sus contornos claros e imágenes engrosadas con fusión o lobulación siendo estas pautas independientes del tamaño de los ganglios**²⁰⁰. Esto último puede significar una ventaja sobre la TAC. En los 132 pacientes estudiados por Kondo y cols.²⁰⁰ el 91% de los ganglios examinados midieron menos de 10 mm de diámetro y el 60.5% de las adenopatías que se confirmaron como metastásicas también estuvieron por debajo de esa cifra.

Los resultados reportados son: sensibilidad: 80.6%; especificidad: 95%; VPP: 72.5%; VPN: 96.7% y exactitud promedio: 92.9%.

La técnica de la **ultrasonografía endoscópica transtraqueal (UETT)** ha evolucionado significativamente en los últimos años si bien ha sido utilizada principalmente para evaluar la profundidad de la invasión tráqueo-bronquial^{201, 202}. La UETT puede ser superior a la TAC para diferenciar los ganglios hilares de las estructuras vasculares²⁰³. **Al igual que la UETE, la UETT ha demostrado mayor capacidad diagnóstica que la TAC para identificar ganglios hilares menores de 10 mm²⁰⁴**. Según la comunicación de Okamoto y cols.²⁰⁴ la exactitud promedio de esta técnica fue 94% para el diagnóstico de invasión directa de la arteria pulmonar por los ganglios hilares (en 16 pacientes quirúrgicos). Además el grupo ganglionar 7 (intertraqueobronquico) fue fácilmente identificado.

En años recientes, se ha introducido un progreso técnico a estos procedimientos al agregar a la UETE la aspiración con aguja fina para obtener citología de los ganglios visualizados²⁰⁵.

De acuerdo a la comunicación de Shamon y cols.²⁰⁶, la integración de un transductor de ultrasonido a un broncoscopio con canal de trabajo separado puede permitir la toma de material citológico mediante aspiración con aguja a través de la pared traqueal o bronquial de los ganglios visualizados durante la realización de la broncoscopia. También la UETE puede verse beneficiada por el empleo de punción-aspiración con aguja fina, constituyendo una técnica segura y de buen rendimiento costo/efectividad en la determinación de ganglios mediastinales metastáticos o aún de tumores con invasión mediastinal. Wallace y cols.²⁰⁷ refieren una experiencia sobre 121 pacientes con cáncer pulmonar en los cuales la UETE con biopsia por punción-aspiración detectó 70% de casos en estadios III y IV. Es interesante mencionar que en un grupo de pacientes **sin ganglios aumentados de tamaño en la TC** hallaron 42% de estadios III o IV (sensibilidad 87% y especificidad 100%) por ese procedimiento.

Empleando imágenes de alta resolución, la ultrasonografía endoscópica permite identificar ganglios de 3 a 5 mm y ofrece la oportunidad de efectuar simultáneamente biopsia guiada con aguja fina. Constituye una técnica poco invasiva y muy sensible en la detección de ganglios mediastinales menores de 1 cm. Tan es así, que en un estudio de

Fritscher-Ravens y cols.²⁰⁸, comparando la sensibilidad de la TAC, el PET y la ultrasonografía endoscópica trans-broncoscópica (UETB), arrojó cifras de 57%, 73% y 94% respectivamente. Asimismo, la especificidad de la TC-PET fue de 94% mientras que la de la UETB fue de 100%. Si bien la integración de imágenes TC-PET ofrece una alta sensibilidad, también es cierto que siempre requieren la confirmación histopatológica debido a la existencia de falsos positivos, de allí las ventajas de la UETB que además disminuye los costos.

En definitiva, de la experiencia de Fritscher-Ravens y cols. sobre 117 pacientes se extrae que la combinación de TC y UETB con biopsia mediante aguja fina fue la más exitosa como procedimiento de evaluación clínica pre-operatoria de los ganglios mediastinales en pacientes con cáncer pulmonar, mientras que el PET presentó ventajas en la detección de metástasis alejadas. La razón de estos resultados seguramente se apoya en el hecho que **la ultrasonografía endoscópica tiene mayor límite de resolución que el PET**, pudiendo identificar ganglios muy pequeños. La Figura 66 resulta interesante dado que destaca las zonas ganglionares localizadas por tres procedimientos empleados en estadificación: mediastinoscopia, TAC y ultrasonografía endoscópica.

De acuerdo a los resultados aquí mencionados **podemos concluir que:**

1. La ultrasonografía endoscópica debe ser considerada como un **procedimiento de primera línea** en la estadificación clínica del cáncer pulmonar.
2. Constituye una **técnica segura, altamente sensible, específica y de bajo costo** comparada con otras alternativas como PET, mediastinoscopia, mediastinotomía anterior, toracoscopia, etc...
3. Es un procedimiento poco tenido en cuenta en nuestro país y que **requerirá de nuestro interés** para su difusión y desarrollo.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

Es un hecho conocido que la detección temprana del cáncer pulmonar ubica a los pacientes en los primeros estadios de su evolución (I y II) y maximiza las chances de obtener resecciones curativas o bien de lograr períodos largos libres de enfermedad. Como hemos visto en capítulos anteriores, la presencia de adenopatías mediastinales metastásicas (N₂), constituye un hito pronóstico de enorme trascendencia ya que la supervivencia a

Imágenes comparativas de las regiones ganglionares accesibles a la ultrasonografía Endoscópica transesofágica, la mediastinoscopia y la biopsia transbronquial con aguja fina

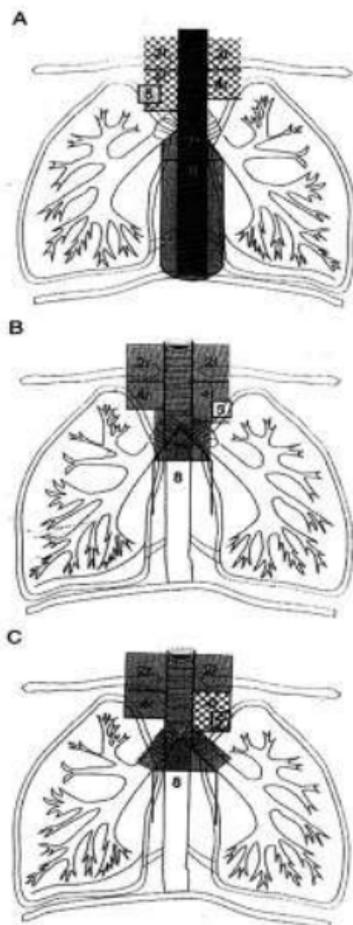


FIGURA 66

En **A** los ganglios accesibles a la UETE están comprendidos en el área gris. **B** señala los ganglios abordables por mediastinoscopia. En **C** la zona gris muestra las regiones ganglionares accesibles por biopsia transbronquial con aguja fina. (Extraído de Fritscher-Ravens A y cols. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer. Comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest* 2003; 123: 442-451)

5 años de los pacientes en esa situación puede ser menor al 10% y en general los excluye de la resección quirúrgica. De modo que el diagnóstico de compromiso neoplásico de los ganglios del mediastino no sólo establece pronóstico sino que orienta la estrategia terapéutica.

En los últimos años, el principal recurso diagnóstico y a la vez estadificadorio, dentro de los procedimientos no invasivos para evaluar la presencia de adenopatías mediastinales ha sido la TAC acompañada de los adelantos más recientes como la **TAC con alta resolución** y la **TAC helicoidal**. Un hecho similar puede referirse en lo que respecta a establecer la existencia de metástasis alejadas (suprarrenales - hígado - cerebro - huesos - etc...) en cuyo caso los pacientes pueden ser clasificados como M₁ con lo cual quedan estadificados en el estadio IV y fuera de todo tratamiento quirúrgico. En este último caso se han utilizado diversos procedimientos como centellograma óseo, ecografía hepática y TAC de abdomen para intentar demostrar dichas metástasis.

Si nos atenemos específicamente a la TAC, tanto para el mediastino como el abdomen, ésta ha demostrado limitaciones a veces considerables en la detección de nódulo metastásicos y tanto su sensibilidad como especificidad han sido en general estimadas como bajas. Por ejemplo, un meta-análisis sobre 42 estudios destinado a evaluar la exactitud de la TAC en diagnosticar adenopatías mediastinales, llevado a cabo por la Sociedad Norte Americana de Tórax y la Sociedad Europea Respiratoria²⁰⁹ en 1997, demostró una sensibilidad de 79% y especificidad de 78%.

De la misma manera se ha mencionado en este relato la baja exactitud diagnóstica de la TAC para establecer el origen neoplásico de nódulos suprarrenales.

El progreso logrado sobre algunos métodos para detectar una más fidedigna extensión de la enfermedad en procesos tumorales tal como la **tomografía por emisión de positrones (PET)** podrá permitir una menor migración de estadios (del clínico al quirúrgico-patológico) y por ende un número menor de toracotomías y/o resecciones pulmonares inútiles con el costo humano y material que eso significa. Además, como ya ha sido referido en otra parte, el fenómeno de "Willi Rogers" hará que se logre una mejor y más larga supervivencia en cada uno de los estadios.

La tomografía por emisión de positrones (PET) **diferencia los procesos benignos de los malignos**

nos basada en el metabolismo de las células neoplásicas y no exclusivamente en hechos anatómicos como la TAC (tamaño ganglionar - características del tumor - ubicación - etc...). La PET corporal utiliza como trazador la fluorodeoxiglucosa aportando una nueva imagen metabólica que asienta sobre el hecho fisiológico de un metabolismo celular aumentado de la glucosa en el tejido tumoral maligno comparado con los tejidos normales. La mayoría de los tumores pulmonares metabolizan activamente el trazador por lo cual la capacidad del PET de identificar focos neoplásicos dependerá del grado de captación por parte de las células cancerosas de la 18F-Fluorodeoxiglucosa^{210, 211, 212}. **Los tumores pulmonares no a pequeñas células incorporan ávidamente el trazador debido a que tienen una cifra aumentada de glucólisis y sobre-expresan transportadores de glucosa**²¹³. El trazador emite radiaciones Gamma de 511 Kev en direcciones opuestas. Estas radiaciones son captadas por una unidad PET a través de detectores que rodean el cuerpo los 360° generando la imagen²¹⁴. La cantidad de captación en una región es comparada a la de los tejidos vecinos presumiblemente normales o al nivel de captación visualizado en el mediastino. Numerosos estudios han demostrado la efectividad de la PET en diferenciar lesiones benignas de las malignas con un promedio de sensibilidad, especificidad y exactitud de 96%, 88% y 94% respectivamente^{212, 214, 215}.

Dentro de las falencias que muestran los estudios por PET debemos mencionar la baja resolución de las imágenes (límite inferior de resolución espacial de 1 a 1.2 cm). Esta **limitada resolución anatómica** hace que la medición de la extensión del tumor primario no sea absolutamente confiable²¹¹. Por esta razón, los focos hipercaptantes en el mediastino ("hot spots") pueden estar relacionados con grupos de ganglios y no con ganglios individuales.

La segunda limitación de este método es que la 18F-Fluorodeoxiglucosa puede ser captada por procesos inflamatorios: neumonía distal a un proceso endobronquial obstructivo, micosis, tuberculosis, etc... Este hecho arroja falsos positivos, disminuyendo la especificidad del procedimiento y su VPP.

Evaluación del tumor primario (Factor T)

El descriptor T resulta caracterizado por el tamaño del tumor primario y su localización, la pre-

sencia de más de un nódulo y su ubicación (mismo lóbulo: T₁, lóbulos diferentes: M₁) y finalmente la existencia o no de derrame pleural.

Para la evaluación del tamaño del tumor primario y su localización, los autores coinciden **que la TAC o la RNM es definitivamente superior al PET** en vista de la pobre resolución espacial de este último^{210, 211, 215}.

Si bien la PET puede mostrar hipercaptación y sugerir la malignidad del proceso, la TAC brinda con gran exactitud el tamaño y ubicación del tumor. El empleo de la TAC helicoidal puede actualmente dar mayores detalles aún desde el punto de vista espacial e incluso informar sobre mediciones volumétricas de la lesión.

Donde la PET puede resultar muy útil es en aquellos casos en que hay un nódulo o más acompañando al tumor primario (cáncer sincrónico, metástasis, nódulo satélite). Ante esta situación, la PET puede determinar la malignidad de esos nódulos ya que su sensibilidad será la misma que para la evaluación del nódulo pulmonar solitario²¹⁰. Para este último, Gould y cols.²¹⁷ hallaron una sensibilidad de la PET de 96.8% y una especificidad de 77.8% para el diagnóstico de malignidad.

Debe advertirse que **el tipo celular del tumor puede influenciar sobre la captación de la fluorodeoxiglucosa** y un tumor maligno pasar inadvertido en la PET no solo en razón de su tamaño sino en función de su actividad metabólica. Aquellos cánceres que desde el punto de vista biológico presentan una forma "indolente" de crecimiento con baja actividad metabólica celular, tales como los carcinoides o el adenocarcinoma bronquioloalveolar, muestran menor captación del radiotrazador y por lo tanto pueden no ser diagnosticados con PET^{212, 215, 218}.

PET para detección de derrame pleural neoplásico.

La presencia de derrame pleural en un paciente con cáncer pulmonar no necesariamente excluye la cirugía si dicho derrame no contiene células neoplásicas. Contrariamente, la demostración de derrame pleural neoplásico categoriza el factor T como T₄ y clasifica la enfermedad en estadio IV con lo cual queda fuera de toda posibilidad quirúrgica.

Aparentemente y a pesar de no haber hasta el momento una numerosa experiencia, la PET podría brindar información adicional sobre la etiolo-

gía del derrame, por encima de los datos recogidos a través de los métodos convencionales (fisiológico, citológico, biopsia pleural, etc...)

Se define como positiva la imagen de PET con **captación pleural mayor que el patrón de actividad mediastinal**.

En la experiencia de Erasmus y cols.²¹⁹ sobre 25 pacientes, la PET identificó correctamente metástasis pleurales en 21 de 22 casos. Este autor refirió una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y exactitud de 95%, 67%, 95%, 67% y 92% respectivamente. Bury y cols.²²⁰ relatan que en 9 pacientes con derrame pleural benigno, 7 no mostraron captación de la 18-FDG, mientras que en 16 casos con derrame maligno, 14 mostraron hipercaptación. Estos autores refieren una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 100%, 78%, 89% y 100% respectivamente.

Las zonas de hipercaptación pleural pueden guiar las regiones a biopsiar (con aguja de Abrams por ejemplo). Asimismo en aquellos pacientes con derrame pleural mínimo los cuales no son factibles de ser estudiados por punción, la existencia de zonas de hipercaptación pleural pueden indicar la conveniencia de realizar una toracoscopia evaluativa²¹⁰.

Evaluación de los ganglios linfáticos regionales (Factor N)

Hemos visto ya que el procedimiento no invasivo para evaluar la existencia o no de adenopatías metastásicas mediastinales es la TAC. Dijimos también que la sensibilidad y especificidad de este procedimiento son bajas sobre todo si se tiene en cuenta la enorme trascendencia que esta determinación tiene en el pronóstico del paciente y en la toma de decisiones terapéuticas.

La TAC solo efectúa una evaluación anatómica de los ganglios basada en el tamaño de los mismos, tomándose como referencia el eje axial más corto del ganglio: > de 1 cm se considera patológico. Sin embargo, ganglios menores de 1 cm pueden tener metástasis en 17% de los casos y ganglios de más de 3 cm no contener metástasis^{11, 221}.

Actualmente los datos recogidos de la bibliografía internacional sugieren que la PET es mejor que la TAC en determinar la existencia o no de adenopatías mediastinales (N_2) en pacientes con

TABLA 49

	FDG - PET %	TAC %
Exactitud diagnóstica	92	75
VPP	90	75
VPN	93	85

cáncer pulmonar (Fig. 67) Djajena y cols.²²² realizaron un meta-análisis comparando los resultados de la PET con la TAC en el diagnóstico de adenopatías mediastinales recogiendo los datos de 14 estudios y un total de 524 pacientes. La Tabla 49 refleja dicho análisis:

Coleman²²³ sumariando la información de 10 estudios sobre resultado de la PET en la evaluación de los ganglios mediastinales reportó que los rangos de sensibilidad, especificidad y exactitud de este procedimiento fueron 66%, 81% y 80% - 100% respectivamente.

En un estudio retrospectivo, Farell y cols.²²⁴ compararon los resultados de la PET con la confirmación anatómopatológica por mediastinoscopia y/o toracotomía en 84 pacientes con cáncer pulmonar estadio I. Los resultados fueron los siguientes: sensibilidad 82%, especificidad 86%, VPP 47% y VPN 97%.

Estos autores establecieron que una FDG - PET positiva **nunca debe tomarse como de causa neoplásica definitiva sin confirmación anatómopatológica** dados los bajos valores del VPP. Roberts y cols.²²⁵ hallaron 25% de falsos positivos en 100 pacientes con estadio temprano evaluado con FDG - PET y coinciden con Farell y cols en la necesidad de corroborar histopatológicamente los estudios positivos (mediastinoscopia, mediastinotomía, punción) especialmente cuando coexisten probables procesos inflamatorios o el tumor se localiza centralmente. En este último caso se torna difícil evaluar los ganglios hilares (Grupo 10).

Conclusiones:

1. La FDG-PET para la evaluación de los ganglios mediastinales (N_2/N_3) en pacientes con cáncer de pulmón tiene un alto VPN. Cuando no se ve captación anormal en el mediastino existe una muy baja probabilidad que hayan adenopatías metastásicas. Los pacientes con mediastino nega-

tivo con PET y tumor primario T₁ o T₂ por TAC podrían ir directamente a la resección quirúrgica sin mediastinoscopia previa.

2. Aquellos casos en que la FDG-PET es positivo para ganglios mediastinales (N₁/N₂) debe efectuarse mediastinoscopia y confirmación histológica antes de descartar al paciente de la resección quirúrgica o colocarlo en protocolo de neoadyuvancia.

3. Los estudios de Lau y cols.²²⁶ han mostrado que con la estadificación convencional los pacientes son sobreestadificados o subestadificados en 21% de las veces en que se ha utilizado complementariamente la FDG-PET.

4. Dado que la resección quirúrgica en aquellos pacientes con radio y/o quimioterapia neoadyuvante presenta una morbimortalidad significativamente más elevada puede ser útil identificar preoperatoriamente aquellos pacientes con respuesta completa en el mediastino para plantear la compleción quirúrgica del tratamiento. En este sentido, la evaluación N₁/N₂ con FDG-PET como procedimiento de reestadificación tiene real valor^{216, 227}.

5. Los pacientes con FDG-PET negativo en los cuales se comprobó posteriormente cáncer de pulmón estadio I_a tienen mejor supervivencia prolongada que el resto. Este techo se explicaría por la conducta biológica "indolente" de estos tumores que al mismo tiempo justificaría el FDG-PET negativo²¹².

Evaluación de metástasis a distancia (Factor M)

En aquellos pacientes considerados potenciales candidatos para el tratamiento quirúrgico, el cirujano debe evaluar preoperatoriamente si hay metástasis a distancia, en cuyo caso la resección quedaría descartada. Por esta razón la estadificación clínica del tumor debe constituir un procedimiento de rutina a través de la TAC de tórax, RNM de cerebro, centellograma óseo, ecografía hepática, mediastinoscopia y desde ya el examen clínico.

No obstante lo antedicho, resulta evidente que un porcentaje significativo de pacientes en los cuales no se detectan secundarismos, aparecen recurrencias locales o a distancia después de un tratamiento quirúrgico supuestamente curativo. Prueba de ello es que la supervivencia a 5 años de los pacientes operados en estadios I y II oscila entre 60 y 70%.

Un análisis de esta falencia demuestra que el primer sitio de recurrencia, en el 75% de los casos, lo constituyen las metástasis a distancia independientemente del estadio anatómo-patológico, tipo histológico o cualquier otro factor examinado²²⁸. Los sitios frecuentes de metástasis a distancia son el hígado, las suprarrenales, los huesos y el cerebro.

La PET está probando su utilidad en evitar muchas resecciones en pacientes con metástasis no reconocidas por las técnicas convencionales. De acuerdo a algunos estudios reportados, la PET corporal **ha modificado la táctica terapéutica en más del 40% de los enfermos con cáncer pulmonar** y se han detectado metástasis subclínicas en 11-16.5% de pacientes que habían sido seleccionados para cirugía^{229, 230, 231}.

Weder y cols.²³¹ relatan el hallazgo de metástasis extratorácicas no detectadas por estadificación convencional en 14% de los 94 pacientes estudiados. Saunders y cols.²³² refieren haber evitado, mediante el empleo de la PET, un 16.5% de operaciones innecesarias en un análisis de 97 pacientes.

A pesar de los buenos resultados antes mencionados, la PET adolece de falsos positivos en un número variado de circunstancias que disminuyen, hoy en día, su capacidad de reemplazar completamente la TAC abdominal y el centellograma óseo.

Shreve y cols.²³³ reportaron una cantidad de situaciones fisiológicas capaces de generar imágenes positivas en el tracto digestivo, glándula tiroides, músculo esquelético, miocardio, médula ósea y tracto genitourinario. Afecciones benignas como curación ósea, adenitis, artritis, focos infecciosos, respuestas inflamatorias asépticas, etc... pueden producir imágenes de hipercaptación en ausencia de metástasis.

La PET resulta menos útil que la TAC y la RNM para detectar metástasis cerebrales debido a que la concentración de glucosa en el tejido cerebral normalmente es más intensa que en otros debido a su metabolismo glucolítico. La poca diferencia entre la intensidad de los focos hipercaptantes y el tejido normal de alrededor dificulta la interpretación de los estudios.

En opinión de Griffeth²³⁴ y Larcos²³⁵ de acuerdo a sus respectivas experiencias, la FDG-PET ha sido referida presentar una sensibilidad y especi-

ficidad de 100% y 80-100% respectivamente^{229, 230} en el diagnóstico de secundarismos a distancia. Según Lau y cols.²²⁸ detectaron metástasis en 13% de sus pacientes estudiados con FDG-PET, 75% de las cuales eran asintomáticas (Fig. 68).

Como **corolario** de lo expuesto podemos decir que:

Inicialmente la FDG-PET anticipó que puede proveer una cantidad de información que haría superfluos otros estudios como TAC abdominal, centellograma óseo, ecografía hepática, etc... Sin embargo a pesar de su prometedora futuro no está exenta de algunos falsos negativos y **numerosos** falsos positivos cuyas causas ya han sido referidas.

La recomendación actual es que la PET debe ser utilizada como una **herramienta adicional** para detectar M₁ sobre todo en pacientes de alto riesgo, cuando se sospecha enfermedad avanzada local o extra-torácica o en pacientes con recurrencia local que pudieran ser candidatos a nueva cirugía²²¹.

El Grupo Oncológico del Colegio Norteamericano de Cirujanos (ACOSOG) ha propiciado un estudio prospectivo y multicéntrico (Z 0050) de FDG-PET corporal en pacientes con cáncer pulmonar sospechado o histológicamente confirmado, en estadios clínicos I, II o III_A (N₂) con el objetivo de determinar si esta técnica evaluatoria puede detectar lesiones que excluyan de la cirugía a pacientes considerados quirúrgicos por los procedimientos hasta ahora empleados convencionalmente²¹⁰. El estudio será considerado favorable si logra detectar lesiones que eviten operar como mínimo un 10% de pacientes que serían intervenidos según los métodos habituales de estadificación.

Por el momento y en relación a la estadificación, **la complementariedad de la TAC y la FDG-PET debe ser estrecha**. Este criterio seguramente mejorará la exactitud de la estadificación, disminuirá el número de procedimientos invasivos inapropiados o innecesarios y ajustará más la predicción de supervivencia²¹⁶.

Tomando en cuenta lo anteriormente relatado, **en nuestra institución hemos establecido un protocolo de indicaciones de PET para cáncer de pulmón** con el objeto de racionalizar su demanda y poder de esa forma, en un futuro próximo, extraer conclusiones valederas. En la confección del mismo intervinieron los sectores de Neumonología, Cirugía Torácica, Diagnóstico por Imágenes y Oncología Clínica. Considero útil exponerlo aquí:

Se indicará PET en

1. Estadificación de pacientes quirúrgicos (estadios I, II y IIIA por clínica e imágenes convencionales)

2. Detección de recurrencia y control de respuesta al tratamiento (radioterapia, quimioterapia, etc...) que puede modificar la conducta oncológica.

3. Para evitar biopsia de las glándulas suprarrenales cuando están aumentadas de tamaño o de otras estructuras sospechosas de metástasis.

4. Pacientes operables que requieren, por la ubicación del tumor, tamaño, etc..., neumonectomía.

No estará indicado en

1. Cáncer de células pequeñas, si hay biopsia previa

2. Pacientes con estadio IV demostrado por otros métodos

3. Pacientes en los cuales cualquiera fuera el resultado de la PET no se modificaría la conducta médica

4. Pacientes sin posibilidad de tratamiento oncológico eficaz

5. Búsqueda de metástasis cerebral asintomática

UTILIDAD DE LA ASPIRACIÓN POR PUNCIÓN TRANSCARINAL DE LOS GANGLIOS INTER-TRAQUEBRONQUÍCOS A TRAVÉS DE BRONCOSCOPÍA (FACTOR N)

Las adenopatías metastásicas intertraqueobronquicas (grupo 7) ubican a los pacientes en estadio IIIA (N₂) y éstos generalmente no son candidatos a cirugía dado su mal pronóstico.

La TAC ha demostrado su relativa exactitud diagnóstica y por otra parte, ganglios menores de 1 cm en su eje axial pueden contener metástasis, por lo que se torna necesaria la comprobación histológica para decidir una actitud terapéutica. El grupo ganglionar subcarinal es de difícil acceso a la mediastinoscopia y no son infrecuentes los resultados falsos negativos corroborados en la toracotomía^{237, 238}.

La aspiración transbronquial por punción de los ganglios inter-tráqueobronquicos o hiliares ha constituido un recurso útil en no pocos casos, pudiéndose obtener muestras citológicas o his-

tológicas de acuerdo al tipo de aguja que se utilice. Si bien originalmente fue desarrollada a través del broncoscopio rígido, posteriormente éste fue reemplazado por el broncoscopio flexible **ofreciendo una oportunidad no quirúrgica de determinar la presencia de metástasis ganglionares subcarinales y/o hiliares.**

En nuestro país, en 1949, Schieppati utilizó un método por punción trans-carinal de los ganglios mediastinales mediante el empleo del broncoscopio rígido, reportado en la Revista de la Asociación Médica Argentina²³⁹.

Años más tarde, en 1981, Wang y cols. describieron una técnica de punción-aspiración trans-broncoscópica para los ganglios hiliares, para-traqueales y subcarinales^{240, 241}.

La técnica de aspiración transbronquial utilizando el broncoscopio flexible fue desarrollada a partir de los trabajos de Wang en 1983²⁴², de Shure en 1984²⁴³, Harrow en 1985²⁴⁴ y otros.

En la experiencia de Utz y cols.²⁴⁵ sobre 88 pacientes a quienes se les efectuó punción trans-broncoscópica, ésta mostró adenopatías metastásicas en 36% de los casos. Veinte de esos pacientes eran portadores de cáncer pulmonar y el procedimiento constituyó la única evidencia de irsecabilidad en todos ellos. Lo interesante de este análisis retrospectivo fue el resultado positivo en un número significativo de pacientes, independientemente de la existencia de signos radiológicos de adenopatías subcarinales. Shure y Fedullo²⁴³ reportaron 14% de estudios positivos en pacientes con imágenes radiológicas normales y Utz y cols.²⁴⁵ 33% en casos de apariencia normal endoscópica de la carina. Por otra parte la punción trans-bronquial mostró 43% de ganglios metastásicos en aquellos pacientes con evidencia radiológica de adenomegalias mediastinales.

Los resultados falsos positivos son escasos. Shure y Fedullo²⁴³ comunicaron no tener falsos positivos y Schenk y cols.²⁴⁶ refieren 3.8% (2/52 pacientes). Este hecho parece explicarse por la contaminación de células neoplásicas presentes en la vía aérea de tumores grandes o asentando en vías aéreas centrales.

Schenk²²⁵ en un análisis prospectivo comparó los resultados de este procedimiento cuando se obtenía material citológico e histológico. Halló un claro incremento de la sensibilidad de 56 a 83% cuando se obtuvo material para estudios histológicos.

Como resumen podemos establecer que:

1. La punción-biopsia transbronquial endoscópica (actualmente con broncoscopio flexible) constituye un procedimiento útil y seguro (ya que no presenta mayores complicaciones) como procedimiento de estadificación del cáncer de pulmón.
2. Ofrece la **oportunidad no quirúrgica de identificar pacientes no operables** evitando toracotomías innecesarias ya que presenta un elevado valor predictivo positivo. El 33% de los pacientes con apariencia normal mostró punción transcarinal positiva y 43% con endoscopia patológica (ensanchamiento carinal) confirmó la presencia de adenopatías metastásicas.
3. Debido a su bajo valor predictivo negativo, cuando el procedimiento no demuestra ganglios patológicos debe ser corroborado por mediastinoscopia o eventualmente toracotomía y muestreo ganglionar.

LAVADO PLEURAL

La ausencia de metástasis alejadas y de adenopatías mediastinales, en el transcurso de la estadificación pre-operatoria del cáncer de pulmón, no predice adecuadamente el pronóstico alejado en un porcentaje significativo de pacientes. La aparición a posteriori del tratamiento quirúrgico, en estadios considerados tempranos (I y II), de recurrencias locales o a distancia, pone en evidencia la insuficiente evaluación del grado de extensión anatómica del tumor mediante las técnicas convencionales de estadificación. El agregado de estudios inmunohistoquímicos y genéticos como veremos más adelante en el presente Relato, si bien han constituido un aporte complementario de gran importancia, resultan procedimientos de mayor complejidad y alto costo en caso de emplear selos sistemáticamente. Por otra parte, sobre todo en lo que hace a los análisis tumorales genéticos, en nuestro medio no todas las instituciones se hallan en condiciones de llevarlos a cabo. Es interesante el hecho de poder recurrir a algunos procedimientos sencillos, poco costosos y que la experiencia internacional ha demostrado claramente que contribuyen a establecer un pronóstico alejado más realista en ciertos pacientes ubicados en estadios I y II y a considerar tácticas terapéuticas distintas de las habituales en esos casos. **El estudio citológico del lavado pleural efectuado durante el acto quirúrgico puede resultar un elemento más que**

ayude a subagrupar pacientes portadores de cáncer pulmonar en estadios "tempranos" según el sistema TNM.

En 1958, Spjut y cols.²⁴⁸ comunicaron la primer experiencia sobre el análisis citológico del lavado pleural hallando 46% de lavados positivos para células neoplásicas en pacientes operados. Estos autores consignaron la frecuencia de células neoplásicas hallada en el lavado de pacientes resecados con criterio curativo pero lamentablemente no reportaron datos correlacionando la supervivencia de los pacientes según fueran citología positiva o negativa.

Egan²⁴⁹, en 1984, refinó su experiencia sobre 135 pacientes con cáncer de pulmón y relacionó la citología del lavado pleural con el tipo histológico del tumor, el compromiso ganglionar mediastinal, la invasión o no de la pleura visceral y el estadio anátomo-patológico. Este autor reportó 8.9% de lavados pleurales positivos. En nuestro medio Della Torre y cols.²⁵⁰ presentaron su experiencia sobre lavado pleural en pacientes con cáncer de pulmón aplicando una metodología que se ajustó a la de otros autores. Los resultados obtenidos fueron:

Sobre el grupo global (N=22): 31.8% de LP positivos

Sobre los estadios I y II (N=6): 17% de LP positivos

Si bien no establecieron índices de supervivencia diferencial entre los grupos con LP positivo y negativo concluyen que "su aplicación sistemática constituiría un excelente complemento de la estadificación habitual"²⁵⁰.

A partir de estos trabajos resultó evidente que en los pacientes portadores de cáncer pulmonar en estadios I y II puede hallarse presencia de células neoplásicas en la cavidad pleural aún en ausencia de derrame pleural o de metástasis pleurales macroscópicas. Este hallazgo, según la experiencia de la mayoría de los autores, **es más frecuente en los casos de adenocarcinoma**. Desde el punto de vista fisiopatológico se han invocado diversas causas que pueden justificar la presencia de tales células en el espacio pleural.

- Transporte linfático retrógrado
- Extravasación
- Pasaje de células a través de los tejidos
- Diapedesis
- Exfoliación

Por otra parte, los estudios de Wang²⁵¹, en Quebec, demostraron la existencia de estomas

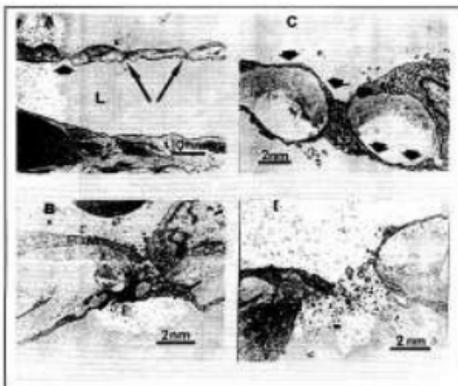


FIGURA 69

A) Lámina cribiforme con células epiteliales adosadas entre el canal linfático (L) y la cavidad pleural. B) Células mesoteliales (M) y endoteliales (E) enfrentadas o en contacto directo C, o extendiéndose de una cavidad a la otra entre la estructura de tejido conectivo. D, Se observa un estoma cuyo borde está completamente cubierto por células mesoteliales y endoteliales.

(Extraído de Nai-San Wang. *The perforated stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura*. Am Rev Resp Dis 1975; vol 111 pag. 12-20)

intercelulares en la superficie pleural en conexión con los linfáticos intrapulmonares, que permiten el pasaje de células. Si a esto se agrega el hecho que los linfáticos pleurales drenan hacia los ganglios mediastinales, se podrá vislumbrar la importancia pronóstica que puede significar la demostración de células tumorales en contacto con el mesotelio pleural (Fig. 69).

Buhr²⁵², Okumura²⁵³, Kondo²⁵⁴, Okada²⁵⁵ y Dresler²⁵⁶ refieren que la cifra de recurrencias en los pacientes resecados con criterio curativo que presentaron citología positiva para células neoplásicas en el lavado pleural intraoperatorio, fue significativamente más elevada que en aquellos con citología negativa y la supervivencia alejada muy similar a la de los estadios III_a y IV.

En los cuadros siguientes se consignan la frecuencia de lavados pleurales positivos para células neoplásicas en pacientes operados con criterio curativo (estadios I y II) y la supervivencia alejada comparativa para LP positivo y negativo según diferentes autores (Tabla 50):

Hallazgo de lavado pleural positivo en pacientes con cáncer de pulmón.

TABLA 50

	Estadio I %	Estadio II %
Bhur ²³² (1990)	39.5	50
Okumura ²³¹ (1991)	12.7	3.7
Ichinose ²³⁷ (1997)	11	25
Dresler ²³⁴ (1999)	14	13
Okada ²³³ (1999)	2.6	1.7

Supervivencia a 2 años (Estadio I)
Dresler²³⁴

LP ⁻	48%
LP ⁺	82%

Supervivencia a 3 años (Estadíos I y II)

Año	Autor	Nº de casos	LP ⁻ %	LP ⁺ %
1991	Okumura ²³¹	164	69.2	38.8
1993	Kondo ²³²	467	68.7	22.9

Supervivencia a 5 años
Okada y cols.²³⁵; 482 pacientes

LP ⁻	52.9%
LP ⁺	14.6%

En un análisis reciente, Higashiyama y cols.²⁵⁸ subdividieron la población de pacientes con lavado pleural positivo de acuerdo al número de nidos de células neoplásicas por campo. Lograron individualizar 3 tipos diferentes de lavados pleurales positivos con cifras de recurrencia local significativamente distintas para cada uno, según se muestra en el Cuadro siguiente.

	Recurrencia local %
Tipo I: < 1 nido tumoral/campo	5
Tipo II: 1-10 nidos tumorales/campo	10
Tipo III: > 10 nidos tumorales/campo	55

En la experiencia de Kondo²⁵⁴ todos aquellos pacientes que presentaron derrame pleural maligno tuvieron lavado pleural positivo para células neoplásicas mientras que aquellos casos en que se halló derrame pleural sin células tumorales, el lavado pleural sólo fue positivo en 2.8% de los pacientes. Estos datos parecieran avalar la hipótesis que el **lavado pleural citológicamente positivo resulta sinónimo de derrame pleural neoplásico subclínico** lo cual ubicaría al tumor como T₄. Además este hallazgo plantea el hecho de si se debe modificar el TNM convencional considerado para un paciente con esas características (el hecho de tener T₄ lo sacaría de E₁ o E₂). Por otra parte, si se re-estadian esos casos, ubicándolos en estadios más avanzados (III_b o IV), deben administrarse quimioterápicos post-operatorios como correspondería a estos estadios? Este planteamiento aún no goza de una posición definida. Algunos autores ya han reportado tratamiento adyuvante en esos casos.

Referido a este aspecto, quizás resulte interesante transcribir lo expresado por Vinette-Leduc y cols. en un reporte sobre citología del lavado pleural en el cual refieren 15.9% de LP⁺: "Los lavados pleurales pueden proveer evidencia de cáncer más allá de la pleura en pacientes sin derrame pleural, lo cual puede ser indicativo de enfermedad avanzada"²⁵⁹.

Otro hecho que debe tenerse en cuenta, relacionado con la citología del lavado pleural, es la posibilidad de siembra del espacio pleural durante la realización de punción biopsia guiada por TAC en los tumores pulmonares. Si bien la mayoría de las comunicaciones al respecto no han podido demostrar que el hallazgo de células tumorales se correlacione con la punción-biopsia, existe el temor que dicho procedimiento produzca exfoliación celular dentro de la cavidad pleural. Okada y cols.²⁶⁰ opinan que la indicación de punción diagnóstica pre-operatoria del tumor debe ser aplicada sólo en casos seleccionados y no debe constituir un procedimiento de rutina.

En el año 2001 presentamos en la Academia Argentina de Cirugía nuestra experiencia sobre lavado pleural intraoperatorio en una población de 90 pacientes operados. La metodología empleada fue la referida en la bibliografía internacional (Fig 71, 72, 73 y 74). A continuación se muestra la distribución por estadios:

	%
E _I	56
E _{II}	21
E _{III+IV}	17
E _{IV}	6

Los estadios III y IV constituyeron hallazgos intraoperatorios.

La **distribución anátomo-patológica** fue:

	%
Epidermoide	36
Adenocarcinoma	48
Indiferenciado	16

El índice de reseccabilidad fue 93.4%. Los períodos de seguimiento fueron:

Mínimo	0.46 meses
Máximo	58.5 meses
Mediana	18.1 meses
δT	16.5 meses

Del total de 90 pacientes, el lavado pleural fue positivo en 22 (24%) y negativo en 68 (76%).

Si se analiza la supervivencia global según el resultado del lavado pleural, obtenemos las siguientes cifras (Ver Tabla 51)

Los estadios I y II sumaron casi el 80% del total de casos. El análisis de supervivencia en esos pacientes (estadios "tempranos") con relación al resultado del lavado pleural se muestra en la Figura 70.

TABLA 51

	LP-	LP+
1 año	86%	86%
3 años	72%	41%
5 años	60%	33%
Supervivencia media	41.6 meses	34.3 meses

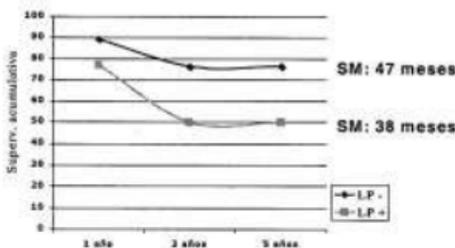


FIGURA 70

Lavado pleural en cáncer de pulmón (n = 64) supervivencia en E_I y E_{II}

Aplicando el **análisis de correlación positiva** a esta experiencia obtuvimos los siguientes datos:

1. El lavado pleural demostró mayor positividad en E_{II} que en E_I.
2. El lavado pleural arrojó mayor positividad en los adenocarcinomas.
3. En relación al número de pacientes fallecidos, el lavado pleural positivo demostró correlación positiva (P:0.03) con respecto a la cantidad de muertos:

LP - 12 muertos (19%)

LP + 9 muertos (43%)

Por otra parte, el **análisis de correlación lineal** confirmó el valor del lavado pleural como dato pronóstico independiente.

Como **corolario** a lo expuesto podemos establecer que:

1. La presencia de células neoplásicas en la cavidad pleural constituye un factor importante en la diseminación del carcinoma broncogénico.
2. El lavado pleural parece medir características fenotípicas (conducta biológica) de las células tumorales (mayor agresividad).
3. El lavado pleural resulta positivo más frecuentemente en los adenocarcinomas.
4. El hallazgo de LP+ implica peor pronóstico en la evolución alejada de la enfermedad y constituye un dato independiente.
5. La existencia de LP+ parecería indicar en muchos casos carcinomatosis pleural subclínica aún en tumores con bajos estadios.
6. La citología positiva en el lavado pleural plantea la disyuntiva de homologar la estadificación a

E_{31,32} y consecutivamente analizar si se efectúan o no tratamientos adyuvantes (quimioterapia).

7. Para obtener mayores casuísticas y poder establecer cifras con alta significancia estadística sería conveniente efectuarlo en forma sistemática y reunir análisis multicéntricos.

Estas conclusiones coinciden con las del resto de los autores consultados.

CITOLOGÍA DE CONTACTO ("TOUCH CITOLOGY")

La invasión de la pleura visceral constituye un componente importante en la estadificación anátomo-patológica del cáncer de pulmón y es además un factor pronóstico independiente^{260, 261}. Por otra parte el compromiso de la pleura visceral en tumores menores de 3 cm (T₁) aumenta el descriptor T de T₁ a T₂ y de acuerdo a Mountain y otros, existen diferencias significativas de supervivencia entre ambos subgrupos. (estadios I_A y I_B).

Anteriormente hemos visto la utilidad de establecer la presencia de células neoplásicas en el espacio pleural. Dichas células provienen del tumor primario cuando éste invade la pleura visceral, de modo que su presencia es indicio de compromiso de la misma. En aquellos casos en que el tumor exfolia pocas células o la invasión pleural es mínima el lavado pleural puede resultar falsamente negativo con lo cual disminuye la sensibilidad del mismo. Además, aún bajo la microscopía del patólogo, no siempre resulta fácil confirmar el compromiso neoplásico de la pleura visceral el cual puede ser clasificado de acuerdo a la Sociedad Japonesa del Cáncer Pulmonar en:²⁶²

P₁: Penetración a través del tejido elástico de la pleura visceral sin llegar a la superficie de la misma.

P₂: Penetración a través de la superficie de la pleura visceral.

P₃: Invasión de la pleura parietal.

Resulta interesante analizar la comunicación de Yushi Saito y cols.²⁶² quienes proponen una nueva técnica citológica para demostrar el compromiso de la pleura visceral. Esta consiste en frotar suavemente un portaobjetos sobre la región correspondiente al tumor (Ver Fig. 75) inmediatamente de realizada la toracotomía.

Los autores, además de la **citología por contacto**, efectuaron lavado pleural como fue descrito anteriormente. De los 100 pacientes estudiados, en 17 (17%) se demostró citología posi-

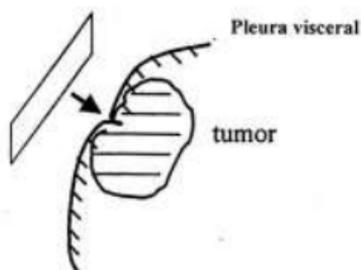


FIGURA 75

Citología por contacto: inmediatamente después de la toracotomía se frota suavemente con un portaobjetos sobre la pleura visceral adyacente al tumor. (Yushi Saito y cols. Diagnosis of visceral pleural invasion by lung cancer using intraoperative touch cytology. Ann Thorac Surg 2002; 73: 1552-7)

tiva para células neoplásicas mientras que el lavado pleural solo arrojó 7 casos (7%). Además es importante destacar que entre los tumores histopatológicamente no invasores de la superficie pleural visceral (P₀ y P₁) la citología fue positiva 8.1% (5/62) en P₀ y 16.7% (5/30) en P₁. Contrariamente, aquellos casos en que la citología por contacto fue negativa, el lavado pleural resultó **siempre** negativo. Como vemos, **la citología por contacto parece ser superior (más sensible) al lavado pleural**.

Se desprende de este estudio así como también del lavado pleural que durante el transcurso de muchas operaciones por cáncer de pulmón se hallan presentes células malignas en el espacio pleural y/o sobre la superficie pulmonar que se corresponde topográficamente con el tumor. La detección de estas células marca diferencias pronósticas estadísticamente significativas con respecto a su ausencia, como ha sido relatado en el punto anterior.

DRENAJE LINFÁTICO PULMONAR A LOS GANGLIOS MEDIASTINALES. VIEJOS Y NUEVOS CONCEPTOS

La mayoría de las descripciones anatómicas de los linfáticos pulmonares fueron realizadas basándose en estudios y disecciones efectuadas sobre el feto o en recién nacidos²⁶³. Existen pocas referencias o estudios del drenaje linfático corres-

pondiente a los segmentos pulmonares²⁶⁴. Por otra parte, las descripciones clásicas de los ganglios mediastinales y sus territorios de drenaje fueron establecidas por Rouviere antes que se conociera la segmentación broncopulmonar y la relativa independencia anatómico-funcional de cada uno de los segmentos²⁶⁵. Asimismo, se tiene en general una visión algo simplista del sentido ascendente y progresivo del drenaje linfático a través de las diferentes escalas ganglionares hilio-mediastinales hasta el momento en que el conducto torácico vuelca su contenido sobre el torrente venoso sistémico en el confluente yúgulo-subclavio (Fig. 76) Las observaciones clínicas de los pacientes con cáncer de pulmón parecen contradecir muchas veces esas clásicas descripciones sobre el drenaje linfático^{266, 267, 268}. La comprensión de la diseminación linfática del carcinoma broncogénico, además de los estudios experimentales en fetos y post-mortem, se vio favorecida por el empleo de la mediastinoscopia y mediastinotomía anterior.

El siguiente gráfico ilustra la concepción inicial de que el pulmón derecho y el lóbulo superior del izquierdo sólo drenaban en forma ipsilateral así como que los tumores del lóbulo inferior izquierdo lo hacían sobre la cadena contralateral a través de los ganglios intertraqueobronquicos.

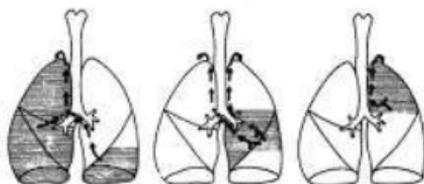


FIGURA 76

Concepto tradicional del drenaje linfático pulmonar: Se pensó inicialmente que los tumores del pulmón derecho y segmentos 1-3 del lóbulo superior izquierdo drenaban exclusivamente en forma ipsilateral; que los tumores de la lingula y segmento apical del lóbulo inferior izquierdo eran responsables de metástasis bilaterales y que la diseminación desde los segmentos basales del lóbulo inferior izquierdo se hacía en forma exclusivamente contralateral.

(Maassen W. Accuracy of mediastinoscopy. *International Trends in general thoracic surgery*. Vol. 1, Chapt 3, pag. 42-53, Edit. Saunders WB; 1985)

En 1981 Hata y cols.²⁶⁷ investigaron el drenaje linfático pulmonar hacia el mediastino utilizando el método de linfocenteleografía con galio, en tumores, "in vivo". Las vías de drenaje se muestran en las Figuras 77, 78, 79, 80, 81 y 82 extraídas de la comunicación de Maassen., las cuales concuerdan con las de Greschuncha y Maassen^{268, 269}. En 1983 la ATS aconsejó considerar las metástasis ganglionares subcarinales (Grupo 7) como bilaterales.

De hecho no es infrecuente que pacientes resecaados en estadios I y II (N₀) presenten recurrencias loco-regionales en los ganglios del mediastino. Además, en aquellos casos en que se ha realizado linfadenectomía mediastinal, un porcentaje variable de ellos ha mostrado la existencia de adenopatías con metástasis en ganglios mediastinales aún en ausencia de adenopatías tumorales hiliares o intra pulmonares²⁷⁰.

Resulta evidente entonces que existen corrientes linfáticas de drenaje pulmonar al mediastino que no siempre siguen las vías y escalas ganglionares clásicamente descriptas²⁷¹. El cirujano que opera este tipo de pacientes debe tener en cuenta la posibilidad que una región determinada del pulmón pueda drenar directamente al mediastino sin necesidad de atravesar escalas ganglionares intermedias. De hecho, Maassen²⁶ reporta 21% de metástasis ganglionares mediastinales bilaterales o contralaterales en 540 pacientes con cáncer pulmonar evaluado por mediastinoscopia.

Riquet y cols.²⁷² reportaron en 1980 un estudio muy interesante realizado en 260 cadáveres adultos a los cuales inyectaron colorante en los linfáticos subpleurales de 483 segmentos pulmonares. De sus resultados puede extraerse lo siguiente:

1. El drenaje linfático siguió la segmentación broncopulmonar en el 90.5% de los casos. Sin embargo en 9.5% de las veces el colorante difundió a 1 ó 2 segmentos contiguos. Esto último puede significar la posibilidad de **pasaje translobar a través de puntos trans-cisurales**.

2. Se comprobó en 22.2% de los casos a la derecha y 25% a la izquierda **pasaje directo** a los ganglios mediastinales ("skip metástasis"). Este drenaje directo fue más frecuente en los lóbulos superiores decreciendo hacia el medio e inferiores.

Rouviere en 1929, ya había mencionado la existencia de vías de drenaje directas desde el parénquima pulmonar a los ganglios del mediastino²⁷¹. Este hecho fue confirmado por Cardier y cols. realizando estudios en el feto²⁶⁴.

También es interesante destacar de los trabajos de Riquet, la comprobación, aunque poco frecuente, de rutas linfáticas directas a ganglios pertenecientes al territorio de drenaje de otros lóbulos y esto ocurre con más asiduidad en los segmentos basales derechos. Las experiencias de Nohl también confirmaron esta observación²⁷².

Finalmente, de los estudios de Riquet se desprendieron otros 2 hechos significativos:

1. La existencia de drenaje linfático directo desde los segmentos pulmonares a los ganglios supraclaviculares y el conducto torácico.

2. Drenaje linfático directo a grupos ganglionares contralaterales.

Todos estos aspectos mencionados poseen una gran importancia oncológica ya que explican 2 acontecimientos trascendentales en pacientes en estadios tempranos resecaos (N_0): a) la existencia de metástasis sistémicas contemporáneas a la operación que se manifestarán tiempo más tarde. B) la aparición de adenopatías metastásicas recurrentes contralaterales.

Todos estos aspectos mencionados poseen una gran importancia oncológica ya que explican 2 acontecimientos trascendentales en pacientes en estadios tempranos resecaos (N_0): a) la existencia de metástasis sistémicas contemporáneas a la operación que se manifestarán tiempo más tarde. B) la aparición de adenopatías metastásicas recurrentes contralaterales.

En un estudio más reciente, Ishiro Yoshino y cols.²⁷⁴ hallaron enfermedad N_2 en 30% de pacientes resecaos sin adenopatías metastásicas hiliares. Este fenómeno llamado "skip metástasis", quedaría explicado por lo precedentemente establecido.

En el mismo estudio, el grupo "skip" positivo tuvo menor compromiso ganglionar hiliomedial que el "skip" negativo y esto pudo justificarse su mejor pronóstico. En opinión del autor la existencia de estas "skip" metástasis avala la disección completa de los ganglios mediastinales aún en aquellos casos en que durante la toracotomía no se demuestran ganglios hiliares neoplásicos.

El fenómeno de las "skip" metástasis también podría explicarse por las características biológicas tanto de las células tumorales como de las células endoteliales ganglionares ya que el asentamiento de las células neoplásicas en el seno linfático depende de factores como las moléculas de adhesión (ICAM), (las cuales están influenciadas por citocinas), y de factores de crecimiento²⁷⁵ (VGFE).

Una segunda causa de "skip" metástasis es el hecho de que pequeños focos metastásicos en los ganglios hiliares (micrometástasis) no son detectados por los métodos histopatológicos convencionales (hematoxilina-eosina).

Como podemos ver por todo lo hasta aquí referido, el conocimiento de estos hechos es de fun-

damental importancia para interpretar, aunque sea parcialmente, el porqué, pacientes en estadios "tempranos" finalmente presentan recurrencias loco-regionales homo o contralaterales y/o metástasis a distancia a pesar de resecciones pretendidamente curativas. Asimismo permite comprender la importancia estadificatoria de la linfadenectomía mediastinal completa o en su defecto un meticuloso muestreo ganglionar. En íntima relación con estos conceptos se halla la experiencia de Riquet del año 2002 resumida en el ítem siguiente.

TRIBUTARIOS INTRATORÁVICOS DEL CONDUCTO TORÁVICO. DISTRIBUCIÓN E IMPORTANCIA ONCOLÓGICA

En un estudio sobre 530 cadáveres adultos Riquet y cols.²⁷⁶ observaron la **existencia de vías linfáticas conectando con el conducto torácico (CT) desde diferentes segmentos pulmonares.**

Estas conexiones con el CT fueron individualizadas desde el pulmón derecho en 25.5% de los estudios y desde el pulmón izquierdo en 38.3%. Además se repartieron en 3 niveles: a) Origen del CT (abdomen) b) CT del mediastino c) Cayado del CT. El 97% de dichas conexiones linfáticas provinieron de los distintos grupos ganglionares del mediastino y un 3% directamente del pulmón, sin atravesar ninguna barrera ganglionar (vías aganglionares). Estos aspectos tomaron mayor relevancia aún si se tiene en cuenta que los autores consideraron subevaluados el número de estas vías "in vivo".

Es interesante destacar también el hecho que **los ganglios celiacos y paraaórticos reciben vías linfáticas de los lóbulos inferiores de ambos pulmones y el diafragma.** Estos ganglios jamás son investigados durante la estadificación pre o intraoperatoria.

El rol oncológico de estos hechos anatómicos resulta evidente: si observamos la Figura 84 vemos que cada una de las cadenas anatómicas ganglionares y algunos ganglios de la "clasificación de los ganglios regionales para la estadificación del cáncer pulmonar" pueden vaciar su linfa en la circulación general ya sea directamente a través del confluente yúgulo-subclavio siguiendo la cadena linfática ascendente o bien en el CT a partir de cada uno de los grupos ganglionares. Por otra parte estas cadenas ganglionares mediastinales se anastomosan entre sí. De modo que un grupo o escala ganglionar pudo haber vertido células

neoplásicas en la circulación sistémica (Vía CT) aún antes de metastatizar la escala ganglionar siguiente de acuerdo al flujo ascendente de la linfa.

Este **doble modo de drenaje linfático al torrente sanguíneo** hace que cada grupo ganglionar represente una "unidad funcional" por sí misma. El conocimiento formal de esta compleja red de vías tributarias linfáticas nos ayuda a comprender mejor las posibilidades de diseminación del cáncer de pulmón, relativiza el valor de la linfadenectomía radical o el muestreo ganglionar y explica el porcentaje de fracasos en aquellos pacientes resecaos sin adenopatías o con adenopatías en los cuales se efectuaron vaciamientos ganglionares pretendidamente completos y potencialmente "curativos".

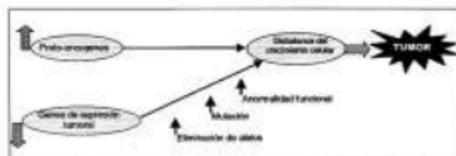


FIGURA 84

Disbalance del crecimiento celular.

La presente figura muestra como un desbalance en la regulación del crecimiento celular puede propiciar el desarrollo de un tumor. Este desbalance puede generarse por expresión aumentada de factores estimulantes (proto-oncogenes) o por disminución de factores inhibitorios (genes de supresión tumoral). El defecto de expresión de los genes supresores puede deberse a eliminación de alelos, mutación o anomalías en su función.

ESTADIFICACIÓN BIOMOLECULAR EN
CÁNCER DE PULMÓN

Introducción

El gran avance en el conocimiento de los mecanismos involucrados en el **crecimiento, proliferación y diferenciación de células normales y cancerosas**, soportado por vastos recursos tecnológicos ha abierto el camino a la oncología molecular. Los primeros aportes datan de principios del siglo pasado²⁷⁷. En 1911, Rous²⁷⁸ publica sus trabajos sobre extractos libres de células de sarcoma aviario, que en aves normales pueden reproducir el tumor. Posteriormente se pudo aislar el agente, un retrovirus conocido como virus del sarcoma de Rous (RSV). Este hallazgo desencadenó un sinnúmero de estudios en busca de virus como agentes etiológicos de cánceres en humanos.

La década del 70' está signada por el advenimiento de la biotecnología molecular que posibilita a Bishop el aislamiento de una secuencia del genoma del RSV capaz de transformar fibroblastos normales en células malignas²⁷⁹. Esta secuencia fue designada como "src" gen. Estudios posteriores pudieron constatar secuencias "src-like" en múltiples vertebrados incluyendo el ser humano. Esto permitió plantear la **teoría del "proto-oncogen"** como un **gen que normalmente controla funciones críticas de la célula** tales como proliferación y diferenciación, y no como un gen canceroso silente.

En íntima relación con lo anterior surge el concepto de "balance" en la regulación estricta que

existe en los procesos fisiológicos. Contrariamente, "desbalance" explica fenómenos tales como carcinogénesis, proteólisis, proliferación, motilidad, angiogénesis entre otros (Fig. 84).

De la integración de múltiples disciplinas como Patología, Genética, Inmunología y Biología celular surge la **Oncología Molecular**.

En este contexto la búsqueda de marcadores biológicos a nivel molecular ha sido incesante al igual que el desarrollo de técnicas que permitan identificarlos. Los trabajos de investigación fueron diseñados para profundizar en tres amplios aspectos del problema del cáncer en general y del NSCLC en particular, "diagnóstico", "tratamiento" y "**estadificación**"²⁸⁰. El desarrollo del presente capítulo se enfocará hacia este último aspecto y fundamentalmente con referencia al NSCLC, por la enorme trascendencia quirúrgica que este tumor presenta en el heterogéneo grupo del cáncer del pulmón.

Funciones de los marcadores biomoleculares

El estudio a nivel molecular de los mecanismos que gobiernan las células neoplásicas demostró la existencia de marcadores tumorales con amplia aplicación en el "diagnóstico" temprano del tumor primario y de la eventual recurrencia postratamiento. Además de aportar indicios sobre la diferenciación entre tumor primario y metástasis constituyen una herramienta complementaria en el screening del cáncer de pulmón.

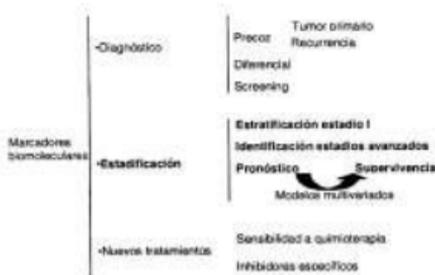
En el aspecto del "tratamiento", estos marcadores posibilitaron el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas diseñando inhibidores específicos. Además, han hecho su aporte en la evaluación de la sensibilidad a tratamientos convencionales.

En el caso de la "estadificación", tema que nos compete, está ampliamente aceptado que el estadio TNM al momento del diagnóstico es el predictor más preciso de la supervivencia en el NSCLC²⁸¹. Aún así también se sabe que cada estadio contiene un grupo heterogéneo de pacientes en cuanto a evolución alejada se refiere.

La determinación de marcadores tumorales biomoleculares **posibilita la estratificación más precisa de los estadios**; lo cual adquiere real importancia en el estadio inicial (E). **Identifica estadios avanzados no evidentes** con los estudios convencionales (metástasis subclínicas - micrometástasis) descartando el tratamiento quirúrgico o complementándolo con otras terapéuticas. Por otra parte estos marcadores **se presentan como factores pronósticos** con gran influencia sobre la supervivencia, quedando esto demostrado en los diferentes modelos multivariados de estadificación molecular que serán expuestos brevemente más adelante.

CUADRO 1

Aplicaciones de los marcadores biomoleculares



En lo referente a la estadificación los marcadores biomoleculares tienen real trascendencia en: la estratificación más precisa del estadio I; la identificación de estadios avanzados no quirúrgicos y el pronóstico de supervivencia, análisis que se realiza a través de una batería de marcadores evaluados por modelos multivariados

Hay descriptos numerosos genes que participan en el control del crecimiento, desarrollo y diferenciación celular. Las proteínas de estos genes están implicadas en la carcinogénesis en general y en el NSCLC en particular. Incluyen a los **oncogenes ras**, al gen del receptor del **Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFr)** y al **oncogen c-erbB-2 (HER-2/neu)**.

Oncogenes ras

Familia de genes que codifican una proteína interna de la membrana celular, p21, que fosforila guanosina (GTP) y cumple funciones en la transducción de señales. **Las mutaciones en los genes ras bloquean la GTP** y mantienen de forma continua señales de proliferación. Los oncogenes principales de este grupo son: **K-ras, H-ras y N-ras**, pero el primero es el más frecuentemente involucrado en la mayoría de las mutaciones carcino-genéticas (K-ras en el codón 12)²⁸². Las mutaciones de K-ras se hallan más frecuentemente en adenocarcinomas y se asocian al hábito de fumar y a la exposición de asbesto²⁸³.

Varios estudios retrospectivos^{284, 285} han comunicado la activación del oncogen K-ras como un **importante factor pronóstico negativo**, expresado como disminución de la supervivencia. Alguna controversia ha surgido recientemente con relación a su valor como marcador molecular sobre todo de su producto de síntesis, la proteína p21.

Proto-oncogenes c-erbB-1 (EGFr) y c-erbB-2 (HER-2/neu)

El proto-oncogen c-erbB-1 **codifica el receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFr)**, un receptor de membrana tipo tirosin-kinasa. La mutación a nivel de este receptor trae aparejada la activación permanente del mismo, aún sin su correspondiente ligando lo que resulta en crecimiento tumoral persistente y sin control inhibitorio²⁸⁶. No se discute el papel del EGFr en la tumorigénesis y podría ser un buen marcador de enfermedad avanzada; pero con los datos actuales no se plantea como un factor pronóstico trascendente en NSCLC.

El c-erbB-2 o HER/neu comparte más del 80% de la secuencia de ADN con el c-erbB-1 y codifica una tirosin-kinasa (p185neu) de transmembrana con función de receptor de factor de crecimiento. Varios trabajos demostraron inicialmente en adenocarcinomas y posteriormente en el resto de

los NSCLC que el incremento de la expresión de p185neu **se asocia con disminución de la sobrevida** entre pacientes con el mismo estadio^{287, 288, 289, 290}.

Proteínas del ciclo celular

Proteínas reguladoras de la apoptosis

Habitualmente las células del epitelio normal se mantienen en la fase G0 del ciclo celular con un programa vital genéticamente predeterminado, denominándose apoptosis **al proceso de muerte celular programada**. Este proceso que permite la desaparición de la célula envejecida se establece asimismo como un mecanismo de protección contra el desarrollo tumoral a través de la remoción de células con el ADN dañado o alterado²⁹¹. **Mutaciones a nivel de los genes que regulan el ciclo celular pueden convertir una célula en "inmortal"** (resistente a la apoptosis); las proteínas más destacadas de estos genes son **p53** y el **grupo Bcl2**.

p53

Gen supresor tumoral que codifica una fosfoproteína nuclear involucrada en el crecimiento celular. Las mutaciones del ADN por activación oncogénica, radiación o drogas quimioterápicas producen un incremento en la expresión del producto del gen p53 el que directamente inicia el ciclo celular en G1²⁹². Este mecanismo permite la reparación del ADN o si los defectos son muy importantes, la activación de la vía apoptótica y la consecuente destrucción celular.

Las mutaciones en el gen p53 son los defectos más comunes en muchas neoplasias humanas²⁹³. En el NSCLC alrededor de 50% de los pacientes presentan expresión incrementada de p53 mutado asociado al tabaquismo²⁹³. Hay cierta controversia en el valor de este marcador molecular como factor pronóstico; algunos estudios lo asocian con supervivencia disminuida^{293, 290, 296} mientras que otros no pudieron demostrar dicha asociación^{296, 297}. Por otra parte existe un estudio que presenta al p53 como factor pronóstico negativo sólo en pacientes N₀ y no en el resto de los pacientes.

D'Amico presentó un estudio de 408 pacientes con NSCLC estadio I en los que demostró una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida a 5 años entre los pacientes p53 negativos y los p53 positivos (70% y 52% respectivamente)²⁹⁸.

Grupo Bcl-2 ("breakpoint cluster lymphoma")

La familia Bcl-2 está representada por el Bcl-2 que juega un rol fundamental como proto-oncogen antiapoptótico; el Bax con actividad proapoptótica y el Bcl-XL con función antiapoptótica. La interacción entre estas proteínas no está del todo clara pero la ausencia de expresión de las proteínas proapoptóticas o el incremento de la expresión de proteínas antiapoptóticas juegan un papel trascendente en la **alteración del la cascada apoptótica** tan frecuente en las células tumorales.

Sorprendentemente algunos trabajos relacionan la expresión incrementada de Bcl-2 con aumento o tendencia a mejorar la sobrevida en NSCLC^{298, 294, 296, 299} y otros demostraron que su expresión es mayor en el carcinoma epidermoide que en el adenocarcinoma^{300, 301, 302}.

Proteínas específicas del ciclo celular

Retinoblastoma (RB)

El gen del RB codifica una proteína nuclear que interactúa con p53 en el núcleo de la célula. Participa en eventos transcripcionales y de regulación del ciclo celular manteniendo a la célula en estado quiescente. **Es un gen supresor tumoral** ubicado en la misma región cromosomal ausente en pacientes con retinoblastoma.

Cabe aclarar que **la mutación hereditaria del gen RB expone al portador a un riesgo de muerte por cáncer de pulmón 15 veces superior que una persona sana**. Este podría ser un buen ejemplo de predisposición genética al cáncer de pulmón.

La pérdida funcional del gen RB (sea por delección, mutación u otras alteraciones) se asocia con disminución de la sobrevida en el NSCLC^{299, 303}. Asimismo la disminución de la expresión de proteínas, p107 y pRB2/p130, relacionadas con el gen RB se asocian con un comportamiento histológico más agresivo³⁰⁴. A pesar de estos datos existe cierta controversia en la validación de este marcador como factor pronóstico en el NSCLC³⁰⁵⁻³⁰⁶.

p16INK4a

El p16 es un inhibidor de la ciclina 4 a, quina dependiente. Es el núcleo central de una vía que controla en el ciclo celular la transición de G1 a S y sus componentes están funcionalmente alterados en numerosos tumores.

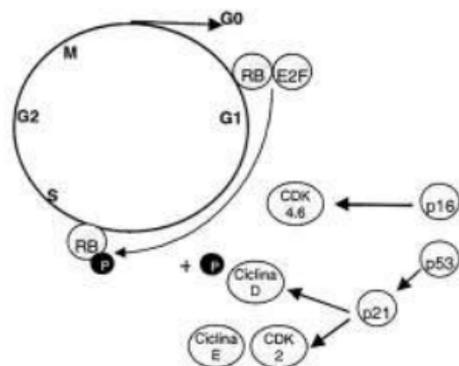


FIGURA 85

Participación de p16INK4a en el ciclo celular (Modificado de Fong Km, Minna JD: *Molecular biology of lung cancer: clinical implications. Clin Chest Med*, 2002; 23: 83-101).

El anterior esquema muestra la vía a través de la cual el p16 regula el ciclo celular. El producto de RB se une a E2F (factor transcripcional) durante la fase de reposo (G0/G1). Cuando RB está unido formando el complejo RB-E2F, E2F no puede activar los genes necesarios para iniciar la fase S. Habitualmente al final de la fase G1 RB es fosforilado por complejos ciclina/ciclina quinasa dependiente (CDK, por ejemplo ciclina D/CDK4-6) y es defosforilado al final de la mitosis (M). La fosforilación de RB libera el E2F iniciando así la fase S y desencadenando el resto del ciclo celular. En aquellas células en estado de reposo el RB no está fosforilado, los niveles de ciclina D son bajos y los inhibidores de CDK (p16, p21 y p27) inhiben los complejos ciclina/ciclina quinasa dependiente. **En el cáncer de pulmón la pérdida de función del gen RB u otras alteraciones a nivel de esta vía (inactivación de p16, expresión incrementada de ciclina D1 o CDK4) permiten un ciclo celular continuo**³⁰⁷.

Así la falta de expresión de p16INK4a en el NSCLC se asocia con mala sobrevida.

Telomerasa

Con cada ciclo celular (replicación y división) la célula tiene tendencia a perder porciones del ADN telomérico. Esta pérdida gradual pero progresiva

resulta en el envejecimiento celular y eventual muerte.

La telomerasa, la ribonucleoproteína encargada de sintetizar el ADN de los telómeros fue propuesta como un marcador tumoral en diferentes neoplasias³⁰⁸. **Reproduce el ADN telomérico luego de cada mitosis y puede hacer a la célula inmortal si la actividad de telomerasa está incrementada**³⁰⁹. En el NSCLC la actividad de telomerasa está presente en células neoplásicas y en tejidos no tumorales.

El desarrollo de técnicas más sensibles permitió medir la expresión de hTERT (transcriptasa reversa de la telomerasa humana) que participa en la activación de la telomerasa.

Recientemente Hara y colaboradores han demostrado en el NSCLC que la actividad de telomerasa y hTERT se correlacionan con el Factor N, con el estadio y con el grado tumoral³¹⁰.

Marcadores de proliferación

Los marcadores de proliferación **estiman la proporción de células tumorales en mitosis** y se estudian a través de microscopía (índice mitótico), citometría de flujo (ploidia y células en fase S) y técnicas de inmunohistoquímica (Ki-67, PCNA).

Actualmente existe bastante controversia sobre el valor pronóstico del índice mitótico^{311, 312} y la determinación de la ploidia por citometría de flujo^{313, 314, 315, 316} mientras que el número de células en fase S en NSCLC no fue profundamente estudiado.

Ki-67

El marcador Ki-67 es una proteína nuclear no histona, **evidente en células en mitosis y útil para identificar tumores con alto índice de duplicación**.

Varios estudios han demostrado asociación entre niveles altos de Ki-67 y sobrevida disminuida en el NSCLC^{316, 317, 318}. Además los índices de proliferación de Ki-67 tienen una correlación muy precisa con la expresión incrementada de p53.

Antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA)

El PCNA es una proteína nuclear que se liga a la ADN polimerasa. Por su relación con la replicación del ADN **está presente con niveles elevados en células con alta tasa de replicación** y no se detecta en células en estado quiescente.

El estudio de Ishida y colaboradores demostró en pacientes con NSCLC una **asociación estrecha entre PCNA positivo y supervivencia disminuida**^{319, 320}.

Marcadores de diseminación metastásica

La definición de metástasis hace referencia al proceso por el cual células tumorales abandonan el tumor primario y viajan a sitios distantes por vía del torrente circulatorio sanguíneo o linfático y establecen un tumor secundario con características propias de proliferación, diferenciación y potencial metastásico.

La invasión y las metástasis son la principal causa de falla terapéutica, por lo tanto de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los cánceres. **Invasión, angiogénesis y la consecuente diseminación metastásica son los hitos del cáncer**^{321, 322, 323}.

El proceso de metástasis no es azaroso sino más bien una cascada de múltiples pasos interrelacionados y secuenciales que deben cumplir las células tumorales para que la metástasis se desarrolle. "Cascada" hace referencia al efecto amplificador de cada paso en las interacciones tumor - huésped (Cuadro 2). En cuanto a los mecanismos que utiliza una célula metastásica, no son diferentes a los fisiológicos en células normales específicas.

Un estímulo carcinogénico, la activación de oncogenes o el déficit funcional de genes supresores desencadena la "Iniciación"; luego la inestabilidad genética, la amplificación de genes, pro-

moción asociada a genes y factores de crecimiento y la mutación o pérdida de productos de genes supresores constituye la etapa de "promoción y progresión". El paso siguiente, la "proliferación no regulada", es producto de factores de crecimiento autócrinos y parácrinos y el "up regulation" de la expresión de ciertos receptores para dichos factores. En este paso se relaciona la angiogénesis permitiendo el crecimiento tumoral más allá de los 2 mm³.

La "invasión", condición sine qua non del cáncer, está integrada por pasos sucesivos pero íntimamente relacionados en tiempo y espacio: 1. Adhesión, 2. Proteólisis, 3 Migración. La "invasión" marca un hito en el pronóstico de la enfermedad, constituye la progresión de un cáncer in situ a un cáncer invasor con todo lo que esto significa. Entre esta etapa y la siguiente la angiogénesis tiene trascendental importancia debido a que la estructura de los neovasos, la permeabilidad aumentada y los defectos de la integridad de la membrana basal, facilitan el acceso a la circulación.

La "extravasación" requiere la capacidad por parte de las células de evadirse del torrente circulatorio a través de la adhesión endotelial mediada por fibrina, plaquetas y receptores tipo integrinas entre otros. Las células endoteliales inicialmente se retraen exponiendo los componentes de la membrana basal (con mucha afinidad hacia células tumorales) y luego cubren las células neoplásicas aislando las mismas definitivamente de la circulación. Las fases finales de esta etapa son la **degradación de la membrana basal endotelial y la migración celular**.

Una vez en el órgano blanco las células tumorales participan de un período de adaptación "homing" a través del cual se formará la colonia metastásica en el sitio secundario³⁰⁴.

Marcadores moleculares de Invasión

Marcadores de Adhesión

Varias **moléculas de adhesión** han sido involucradas en el proceso de diseminación metastásica. Las mismas cumplen funciones en la interacción célula-célula o célula-matriz extracelular.

En el NSCLC se ha propuesto la expresión de CD-44, una glicoproteína de membrana que actúa como receptor de ácido hialurónico y como un marcador pronóstico negativo²⁹³.

CUADRO 2

Cascada Metastásica - Interacciones Tumor-Huésped

CASCADA METASTÁSICA Interacciones Tumor - Huésped

- Iniciación
- Promoción y progresión
- Proliferación no regulada
- Invasión local
- Circulación y extravasación
- "Homing" (colonización secundaria)
- Evasión inmunológica del huésped



tre la densidad de la red microvascular del tumor y una disminución de la sobrevida^{290, 330, 331, 332}. Algo similar ocurre según lo publicado por Imoto con la expresión del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial³³³.

Hipermetilación de promotores

La herencia epigenética es la adquisición de cambios hereditarios en la expresión genética que ocurre sin cambios en la secuencia del ADN³³⁴.³³⁵ La metilación de la secuencia del ADN se limita al dinucleótido citosina-guanosina (C-G), siendo esta la modificación epigenética más importante en la tumorigénesis humana^{336, 337}. Por otra parte se denomina islas de C-G a aquellas regiones del ADN con numerosos dinucleótidos C-G habitualmente no metiladas lo que hace que conserven su función^{321, 322}. Alrededor de la mitad de los genes humanos contienen estas islas C-G en la región del promotor.

Por lo tanto la hipermetilación de las islas de C-G en la zona del promotor del ADN se traduce en la ausencia de transcripción^{340, 341}. De esta manera la pérdida de función de genes determinados se considera como el mecanismo de iniciación y/o aceleración del crecimiento de células neoplásicas³⁴².

Han sido descriptos dos tipos de metilación asociadas al crecimiento tumoral. El tipo A, está relacionado con la edad y surge como consecuencia natural del paso del tiempo en células normales. Afecta comúnmente a genes que regulan el crecimiento o la diferenciación^{326, 327}. El segundo modo de metilación es el tipo C, es específico del cáncer y se expresa como un incremento de la metilación en la región del promotor del gen, representado por islas de C-G con fenotipo metilado (CIMP: C-G island methylator phenotype)³⁴³.

En el NSCLC la metilación de p16INK4a ha sido descrita en lesiones precursoras de cáncer de pulmón³⁴⁵. Otro estudio ha demostrado que la metilación del promotor de DAP-kinasa (death-associated protein kinase) se asocia con una disminución significativa de la sobrevida a 5 años luego de la cirugía³⁴⁶.

Pero lo más importante es que la **detección de genes promotores hipermetilados en plasma de pacientes puede plantearse como una herramienta diagnóstica no invasiva y económica para monitorear la efectividad del tratamiento o detectar la recurrencia**^{347, 348}.

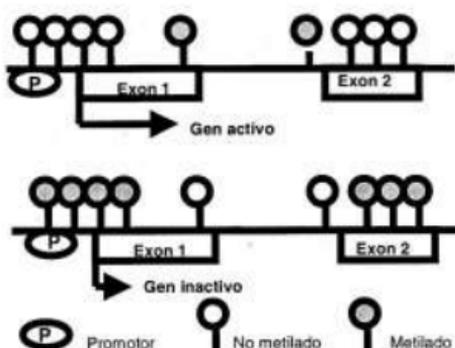


FIGURA 87

Metilación de genes promotores

La hipermetilación de las islas de C-G en la zona del promotor del AdN se traduce en la ausencia de transcripción^{333, 340} lo que determina la pérdida de función de ciertos genes. Este mecanismo es el responsable de la iniciación y/o aceleración del crecimiento de células neoplásicas. (Extraído de: Fong K y KM y Minna JD: *Molecular biology of lung cancer: Clinical implications*. Clin Chest Med 2002; 23: 83-101)³⁰⁷

Detección de micrometástasis con marcadores tumorales biomoleculares

La presencia de células tumorales aisladas en sangre fue documentada por Sanson en 1834³⁴⁹ y Ashworth en 1896³⁵⁰. Estudios posteriores demostraron que en pacientes sin metástasis a distancia (M₀) pueden identificarse células neoplásicas aisladas en médula ósea en 20-50% de los pacientes y en ganglios linfáticos en 15-90% a pesar de no existir evidencias de metástasis con técnicas convencionales³⁵¹.

La controversia actual se basa en la trascendencia del hallazgo, habiendo comunicaciones que demuestran diferencias pronósticas y otras que no. Lejos de estas observaciones aparentemente contrapuestas **se acepta la diferencia entre células tumorales aisladas y micrometástasis**. Estas últimas aparecen cuando las células pueden escapar del flujo sanguíneo e implantarse en el órgano blanco; esto implica capacidad de extravasación, proliferación y reacción estromal. (Tabla 52). Existe actualmente un amplio consenso en considerar la identificación de micrometástasis linfáticas como afectación metastásica microscópica (Factor N del TNM).

TABLA 52

Diferentes características de las Micrometástasis comparadas con Células tumorales aisladas

	Cel tumorales aisladas	Micrometástasis
Tamaño	células o acúmulos	0,2cm
Contacto c/ capilar	No	Si
Extravasación	No	Si
Reacción estromal	No	Si
Proliferación	No	Si

Tomado de: Hermanek P. et al. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer, 1999; 866: 2668-2673

La clasificación tradicional de TNM incluye los hallazgos citológicos solamente para carcinomas de útero, ovario y trompa uterina. A pesar de esto el Suplemento de TNM publicado en 1993³⁵² sugiere que la citología positiva para células neoplásicas en lavado peritoneal durante laparoscopia o laparotomía estadificatoria debe considerarse como M₁ y R₁ aún sin otra evidencia de metástasis a distancia o enfermedad residual. Esta recomendación se fundamenta en el peor pronóstico de estos pacientes con respecto a aquellos con citología negativa^{353, 354}. Datos concordantes existen a propósito del lavado pleural en el cáncer de pulmón no a pequeñas células, apartado este que es desarrollado en mayor profundidad en otro capítulo del presente Relato³⁵⁵.

Las técnicas utilizadas para investigar enfermedad micrometastásica en el NSCLC son **inmuno-histoquímica**³⁵⁶ y **transcriptasa reversa por PCR (rt-PCR)**, técnica esta última más sensible que la primera³⁵⁷. Estas técnicas pueden identificar una célula neoplásica entre 100 células normales.

El marcador más utilizado para la detección de micrometástasis en el NSCLC es la citoqueratina, proteína presente en células de estirpe epitelial. En consecuencia, la identificación de células citoqueratina positiva en ganglios linfáticos y médula ósea (donde normalmente no hay células epiteliales) se considera indicativo de enfermedad micrometastásica. Con menos frecuencia se han utilizado mucinas (glicoproteínas de la superficie celular)³⁵⁷ entre otros.

Varios estudios han demostrado asociación entre micrometástasis en ganglios linfáticos y en médula ósea y recurrencia temprana en pacientes con estadio I de NSCLC^{356, 358, 359}.

Modelos moleculares multivariados de estadificación

Junto a la detección de micrometástasis los modelos moleculares multivariados son dos buenos ejemplos de la aplicación clínica de los marcadores bio-moleculares en la estadificación del cáncer de pulmón.

Estos **sistemas de estadificación molecular** buscan homogeneizar desde el punto de vista pronóstico la heterogeneidad biológica de los diferentes tipos histológicos del NSCLC. Dicha diversidad hace poco probable que un único marcador pueda predecir la biología tumoral en el 100% de los casos por lo que se han diseñado **baterías de inmunomarcación** para diferentes marcadores con el fin de aumentar la sensibilidad de los mismos ya sea en la evaluación del índice de recurrencia o la supervivencia.

Dos buenos ejemplos de estos modelos son los presentados por Kwiatkowski y D'Amico, en 1998 y 1999 respectivamente.

Kwiatkowski³⁶⁴ presentó un modelo mixto, que comprende variables clínico-patológicas y biomoleculares, con el cual evaluó 244 pacientes con NSCLC estadio I e identificó seis variables independientes que predicen la recurrencia tumoral en el adenocarcinoma mucosecretor. Dichas variables son diámetro tumoral mayor o igual a 4 cm (T), expresión de p53, determinación de mutación de K-ras o ausencia de H-ras. En la Tabla 53 se muestra la relación entre los grados de estadio I que propone el autor y la supervivencia a 5 años*.

En una publicación más reciente **D'Amico**³⁶⁸ sobre 408 pacientes propone un modelo estadificatorio sólo con marcadores biomoleculares con el fin de estratificar de manera más precisa pacientes con

TABLA 53
Modelo de Kwiatkowski

Subestadios	Nº de variables positivas	Supervivencia 5 años %
1a	<2	87
1b	3	58
1c	>4	21

$$N = 244 - E_1$$

* Las categorías a, b o c se determinan de acuerdo al Nº de variables positivas del como se detalla en la Tabla 53.

TABLA 54
Modelo de D'Amico

Subestadios	Nº de marcadores positivos	Supervivencia 5 años %
1	≤ 1	77
2	2	62
3	≥ 3	49

$$N = 408 - E_i$$

NSCLC estadio I. Las variables estudiadas que tienen una importancia pronóstica significativa son c-erbB-2, RB, p53, inmunomarcación para factor VIII y CD 44. En la Tabla 54 se muestra la relación entre los subestadios propuestos por el autor y la supervivencia a 5 años.

Conclusiones

Actualmente es indiscutible la solidez del TNM como factor pronóstico de supervivencia pero aún así cada vez son más frecuentes las publicaciones que hacen referencia a la conveniencia de determinar marcadores tumorales biomoleculares complementando el TNM con fines pronósticos, fundamentalmente en el estadio I del NSCLC^{298, 294}.

La información acumulada sobre dichos marcadores se basa principalmente en estudios retrospectivos, con número de pacientes relativamente limitado y posiblemente con sesgos en la selección de los mismos, como así también de los marcadores y técnicas de determinación. Los meta-análisis de publicaciones sobre el p53 como factor pronóstico son una muestra de lo heterogéneo de los estudios realizados hasta la fecha^{313, 300}.

Existe una necesidad imperiosa de llevar a cabo estudios prospectivos, randomizados y cuidadosamente diseñados para establecer la utilidad clínica de estos marcadores y validarlos como factores pronósticos predictivos independientes.

La Tabla 55 expone los marcadores más importantes y su función.

FLUIDEZ DE LA MEMBRANA CELULAR

Su valor pronóstico

La fluidez de la membrana celular es una característica biológica de la misma que depende de su

TABLA 55
Marcadores tumorales biomoleculares en NSCLC

Marcador	Función
K-ras	Genes reguladores del crecimiento celular
c-erb-B2	Apoptosis
p 53	
RB	
p16INK4a	Reguladores del ciclo celular
Telomerasa	
Ki-67	Marcadores de proliferación
PCNA	
CD 44	Adhesión
Stromalinsina 3	Proteólisis
Factor VIII	Angiogénesis
CD 34	

composición lipoproteica e indica la cantidad de movimiento de diferentes sustancias que difunden en ambos sentidos a través de dicha estructura. Los cambios en la fluidez de la membrana citoplasmática juegan un rol en las propiedades de ésta y se expresa en sentido de aumento o disminución de la actividad tanto en condiciones fisiológicas como en el proceso patogénico de las enfermedades.

La fluidez de la membrana plasmática ("cell membrane fluidity") de las células neoplásicas parece estar estrechamente relacionada con su potencial maligno³⁰¹ y su capacidad de generar metástasis³⁰².

Los cambios en la fluidez de las células tumorales puede afectar a antígenos y receptores³⁰³ así como también la motilidad de las células cancerosas y su capacidad de infiltrar la membrana basal (que como hemos relatado anteriormente es un paso fundamental en el proceso de Carcinogénesis)³⁰⁴.

Miha Sok y cols.^{305, 306} demostraron una mayor fluidez de la membrana celular en tejido tumoral de pulmones resecaados que en tejidos normales. Dicha observación coincidió con la de otros autores³⁰⁴. Como ha sido expresado anteriormente en este Relato, si bien el sistema TNM continúa siendo el factor de predicción pronóstica más importante, no siempre provee información objetiva sobre la evolución de la enfermedad. Prueba de ello es el hecho que estudios inmunohistoquímicos revelaron micrometástasis de cáncer pulmonar en más del 60% de ganglios negativos (N₀) con las técnicas convencionales³⁰⁷. **El sistema TNM es-**

tablece estadios que dependen básicamente de la extensión anatómica del tumor en el momento de la evaluación pero no se halla necesariamente en relación con el potencial maligno del mismo.

La variabilidad de la fluidez de la membrana celular ha mostrado proveer información sobre el grado de malignidad de las células independientemente del momento anatómico en que se evalúa la enfermedad (TNM)³⁶⁵.

Sok y cols.³⁶⁶ han mostrado que los criterios pronósticos utilizados habitualmente tales como histología y estadio TNM no tienen influencia significativa sobre el valor de la fluidez.

En su experiencia con 75 pacientes portadores de cáncer pulmonar estadio I y II, una alta fluidez resultó directamente proporcional al potencial metastático y por ende a la supervivencia. En estadios más avanzados también los pacientes con alta fluidez presentaron menor supervivencia que el resto.

La razón exacta no es bien conocida pero se la ha relacionado a diversos factores como reducción del colesterol del complejo lipo-proteico de la membrana citoplasmática de la célula tumoral, enzimas de esterificación de ácidos grasos, etc...

En definitiva: el valor de la fluidez de la membrana celular provee información a nivel molecular sobre el potencial maligno de las células neoplásicas de un tumor determinado que no siempre coincide con el estadio TNM o con la histología. Por este motivo puede ser utilizado como **variable pronóstica independiente** complementando los estadios clásicos del nuevo sistema de estadiificación TNM. Además puede tener un rol importante en establecer la estrategia terapéutica postoperatoria (adyuvancia) en aquellos pacientes clasificados como estadios I y II por los métodos convencionales.

VALOR PREDICTIVO DE LA EXPRESIÓN DE ÁCIDO POLISIÁLICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN RESECADO NO A PEQUEÑAS CÉLULAS

El ácido polisiálico (PSA) es un hidrato de carbono unido principalmente a la molécula de adhesión de la célula neural (NCAM). Debido a que posee una gran carga negativa, su presencia atenúa la propiedad adhesiva de la NCAM. Esto permitiría a las células neoplásicas PSA positivas desprenderse del tumor primario y generar metástasis^{368, 369}.

Scheidegger y cols. demostraron que células tumorales PSA-positivas provenientes de cánceres pulmonares a pequeñas células tenían mayor capacidad de dar metástasis que sub- clones celulares PSA-negativos provenientes de la misma línea celular³⁷⁰.

Tanaka y cols.³⁶⁸ han comunicado que el PSA juega un rol importante en la diseminación de tumores no a pequeñas células tanto en la generación de metástasis ganglionares como a distancia uniéndose a moléculas diferentes de las NCAM. En una experiencia sobre 236 pacientes 44 (18.6%) mostraron expresión positiva de PSA. La expresión aumentada de PSA presentó correlación positiva con el estadio fundamentalmente en los adenocarcinomas:

Estadio	% (PSA+)
E _I	8
E _{II}	22.7
E _{III}	30.3

Esta observación fue independiente de la edad, sexo, tipo histológico y grado de diferenciación celular. Asimismo, la supervivencia a 5 años fue de 52.1% para los pacientes PSA (+) y de 71.3% en los PSA (-).

En función de estos resultados, los autores concluyeron que **la expresión aumentada de PSA se correlaciona en forma significativa con una pobre supervivencia**. Otros estudios sobre la expresión de PSA en los cánceres de pulmón no a pequeñas células son los de Kibbelaar y cols.³⁷¹ y Kwa y cols.³⁷².

Si se tiene en cuenta que experimentalmente se ha demostrado que el PSA aumenta la motilidad de las células neoplásicas y permite a éstas desprenderse del tumor y originar metástasis, es razonable esperar que su expresión aumentada se relacione con alta agresividad tumoral y pobre supervivencia³⁶⁹. Al igual que en el caso del tóxico anterior (fluidez de la membrana celular), la determinación de expresión aumentada de PSA en estadios I podría resultar de trascendencia en el hecho de considerar la posibilidad de tratamiento adyuvante en esos pacientes.

SUBESTADIFICACIÓN: ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE SUS POSIBLES CAUSAS

Si bien durante el desarrollo del presente Relato se han ido mencionando todas aquellas causas que pueden llevar a subestadificar a los pacientes portadores de cáncer pulmonar a pesar de extensas evaluaciones pre-operatorias, considero útil resumir brevemente un conjunto de ellas con la intención de destacar la insuficiencia de considerar exclusivamente el TNM y sus descriptores y la necesidad de utilizar nuevos procedimientos que permitan establecer con mayor veracidad la extensión anatómica del cáncer en el momento del diagnóstico como así también su verdadero potencial maligno. Por otra parte no he hallado en la literatura ningún trabajo que reúna estos conceptos en un solo epígrafe y que dé una noción de conjunto sobre los mismos. Si se tiene en cuenta que la supervivencia a 5 años de los pacientes con cáncer de pulmón no a pequeñas células en estadios I es de 60-70%, resulta más que evidente que a pesar de considerarlo en estadio "temprano", un porcentaje significativo de pacientes poseen metástasis no detectadas en el momento de la estadificación pre-operatoria o que la neoplasia presenta un potencial maligno que no ha sido establecido en su real dimensión.

Existen una serie de factores que hacen que a pesar de todos los procedimientos convencionales aplicados tanto a la estadificación clínica (cE) como a la quirúrgico-patológica (pE), no puedan ser diagnosticados focos micro-metastáticos ganglionares o en órganos a distancia que en el devenir de la evolución se manifestarán como secundarismos con el subsiguiente fracaso de la terapéutica quirúrgica. En los pacientes operados, la causa más frecuente de recidiva son las metástasis alejadas y no la recidiva local.

Estos factores de subestadificación a los que hago mención podemos agruparlos en:

- Humanos
- Anatómicos
- Funcionales
- Biológicos
- Insuficiencia de las técnicas empleadas

A) Factores humanos: Omisión o mala interpretación

1. No cabe ninguna duda que hoy día resulta indispensable efectuar la **estadificación clínica de**

todos los cánceres de pulmón antes de establecer una conducta terapéutica. Cuanto más extensa e intensa sea dicha estadificación podrá observarse que el número de pacientes quirúrgicos decrecerá debido a la aparición de metástasis ganglionares y/o alejadas. Paradójicamente, por el ya referido fenómeno de "Will Rogers", la supervivencia alejada en cada uno de los estadios será mayor. Resulta evidente entonces que si deseamos realmente evitar toracotomías innecesarias deberemos efectuar **estadificaciones sistemáticas y rigurosas** en todos los pacientes considerados potencialmente quirúrgicos. Para ajustarse a la determinación de los descriptores TNM no deben obviarse los siguientes estudios: broncofibroscopia, TAC con cortes del abdomen superior, centellograma óseo, ecografía hepática y mediastinoscopia. Las características particulares del caso clínico indicarán la necesidad de TAC de cerebro, mediastinotomía anterior, punción biopsia bajo TC, toracoscopia u otros.

El advenimiento de la tomografía por emisión de positrones (PET) aporta una ayuda adicional a la detección de focos neoplásicos ocultos a los métodos anteriores. De acuerdo a la bibliografía internacional está modificando las indicaciones quirúrgicas en un número considerable de casos (35-40%). Sin embargo presenta falsos positivos y su indicación e interpretación debe ser criteriosa. En nuestro país contamos con poca experiencia y deberá esperarse los resultados de la misma para adoptar conclusiones definitivas.

2. La **exploración intraoperatoria inadecuada o insuficiente** también es causa de subestadificación. Hemos visto la importancia de un estricto análisis del estado de los ganglios mediastinales. En este sentido, aquellos que optan por el muestreo ganglionar deben ser rigurosos en el número de grupos ganglionares biopsiados (no menor de 3). En una comunicación de Della Torre* en 1989, se refirió que solo la mitad de las adenopatías de aspecto patológico y el 25% de los ganglios aparentemente normales presentaron metástasis, aconsejando por este motivo resear todas las adenopatías posibles para una adecua-

* Della Torre H y cols. Evaluación de la coincidencia quirúrgico patológica del factor N en el cáncer de pulmón. Rev. Argent. Cirug. 1989; 57: 264-265.

da estadificación. En este sentido Grinspan y Gómez en un trabajo presentado en la Academia Argentina de Cirugía establecieron que: "... La evaluación del factor N a nivel del mediastino en la estadificación en etapa quirúrgica exige, para ser confiable, la apertura de la pleura mediastínica y admite tres modalidades técnicas: vaciamiento ganglionar completo, vaciamiento locoregional e investigación ganglionar por grupos. Para una valoración más rigurosa sería conveniente la presencia del anatómo patólogo durante la operación. ***En opinión de estos mismos autores, la linfadenectomía completa estaría indicada cuando hay compromiso macroscópico ganglionar mientras que la investigación por grupos puede estar aconsejada en ausencia de compromiso ganglionar o ante la necesidad de neumonec-tomía.

Como quedó expresado en otra parte de este Relato, nosotros sólo empleamos la linfadenectomía cuando tenemos confirmación intraoperatoria de metástasis ganglionar, de lo contrario siempre hemos recurrido con fines estadificatorios al muestreo por grupos. De todos modos ambas conductas están aceptadas en función de que ninguna ha demostrado clara ventaja sobre la otra y quedará supeditada la decisión a la experiencia y preferencia del equipo quirúrgico actuante.

3. La minuciosidad del patólogo en el estudio diferido de la pieza operatoria es de fundamental importancia para disminuir al mínimo el riesgo de subestadificación. Resulta trascendental el número de cortes efectuados al tumor, al margen de resección bronquial y a los ganglios extraídos. La Sociedad Argentina de Anatomía Patológica posee normas establecidas al respecto, referidas a la técnica de estudio de estas piezas operatorias (Manual de Normalización de Informes Anatómo Patológicos-SAT).

La evaluación de estos pacientes en forma multidisciplinaria y su discusión en Comité de tumores adquiere trascendental relevancia tanto en la etapa de estadificación clínica como en las posteriores.

B) Factores anatómicos

Los pacientes en estadio I resecaos y que posteriormente desarrollan metástasis en los ganglios mediastinales en ausencia de adenopatías hiliares constituyen demostración fehaciente que las rutas linfáticas de los pulmones no se ajustan a esquemas simplistas de escalonamiento linfo-ganglionar ascendente de acuerdo a las viejas descripciones de Rouviere y otros. Hemos analizado previamente las vías linfáticas según los trabajos de Hata y cols.²⁵⁰ en los cuales se demuestra las **interconexiones de las vías linfáticas con ganglios de las cadenas contralaterales**. Asimismo la **existencia de "skip metástasis"** puede originar adenopatías mediastinales (N_2) en ausencia de adenopatías hiliares y estadificarse erróneamente como N_0 un paciente que en realidad es N_2 si no se efectúa adecuadamente el muestreo ganglionar²⁷².

No menos trascendentes resultan las comunicaciones de Riquet y cols.^{270, 272} las cuales demuestran claramente un **doble desagote linfático de las escalas ganglionares** tanto en el conducto torácico como hacia el grupo ganglionar siguiente. Este hecho puede llevar a que a pesar de tener ganglios mediastinales altos negativos, los ganglios precedentes en la corriente linfática puedan haber ya liberado células neoplásicas al conducto torácico y a través de este a la circulación sistémica.

Los estudios de Wang y cols.²⁵¹ demostraron la **existencia de estomas que comunican las vías linfáticas intrapulmonares con el espacio pleural** y han fundamentado la presencia de células neoplásicas en el lavado pleural intraoperatorio de pacientes en estadios tempranos de la enfermedad (E_1 y E_2). La mayoría de los autores consideran esta situación como una carcinomatosis pleural sub-clínica y ubican a los enfermos en estadios III_a o IV. Debe tenerse presente que la red linfática de la pleura parietal posee vías que drenan en los ganglios mediastinales. Las curvas de supervivencia de los pacientes E_1 y E_2 con lavado pleural positivo parecen avalar ese criterio. Los mismos conceptos podrían aplicarse a la citología por contacto ("Touch cytology") que demuestra la descamación de células neoplásicas a través de la pleura visceral.

C) Factores funcionales

Hemos remarcado ya que el TNM, si bien representa el principal factor pronóstico hasta el mo-

** Grinspan R y Gómez MA. Evaluación del mediastino en la cirugía del cáncer del pulmón y su relación con la nueva estadificación intraoperatoria. Rev. Argent. Ciruj. 1988; 54: 174-183.

mento actual, sólo establece un perfil de la extensión anatómica de la neoplasia en estudio. Este hecho no necesariamente se condice con el potencial maligno del tumor medido en relación a su capacidad de dar metástasis y su repercusión funcional sobre el estado fisiológico del paciente.

Los trabajos de Feinstein y Wells^{5, 20, 21} sobre la aplicación de una estadificación de severidad clínica de acuerdo al cuadro sintomático que acompaña al tumor, han demostrado que las curvas de supervivencia para un mismo estadio no son similares si la repercusión funcional de la neoplasia sobre el paciente es más o menos acentuada o aún nula.

En general se tiene un concepto demasiado morfológico sobre las pautas de estadificación del cáncer pulmonar y no ha trascendido suficientemente la importancia de la repercusión funcional del mismo sobre el pronóstico del paciente. Como hemos relatado previamente, el estado funcional alterado de un paciente neoplásico puede reflejar consecuencias fisiopatológicas del cáncer o bien los efectos secundarios a factores no relacionados directamente con la actividad biológica del tumor. En relación a las primeras, cuanto más acentuadas son esas consecuencias, peor el pronóstico de supervivencia alejada aún tratándose de pacientes en el mismo estadio TNM, tal cual lo han demostrado Feinstein y Wells. De sus análisis de consolidación conjuntiva multivariada, se desprende que los fenómenos clínicos de los pacientes con cáncer pulmonar pueden ser clasificados en **estadios de severidad clínica que expresan distinciones pronósticas cruciales que son estables en el tiempo y que no pueden ser identificadas cuando se emplea sólo el sistema TNM.**

D) Factores biológicos

El desarrollo de los conocimientos sobre genética y fisiología bio-molecular ha permitido ir reconociendo características fenotípicas de los tumores que no se relacionan muchas veces con su extensión anatómica en el momento del diagnóstico. La expresión de marcadores como el ácido polisialílico, genes de supresión tumoral, (P_{53} , P_{21} , P_{16}), Proto-oncogenes (KRAS), Telomerasa, Factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG-Angiogénesis), etc... ha demostrado que tumores reseca- dos aún en etapas tempranas presentan mala evolución alejada según la hiper o hipoexpresión de los mismos independientemente del TNM demostrando un genotipo con alta potencialidad metas-

tásica. Cada vez son más numerosas las comunicaciones que promueven complementar los estadios I y II del TNM convencional con la determinación de estos marcadores para establecer un mejor pronóstico.

E) Factor relacionado a la insuficiencia de las técnicas clásicamente empleadas

Hemos analizado extensamente la **exactitud diagnóstica, especificidad, sensibilidad, VPP y VPN de procedimientos como TAC, centellografía, ultrasonografía, mediastinoscopia, PET, etc...** y no lo vamos a reiterar, pero es evidente que deberá tenerse en cuenta estos factores de error cuando se analizan causas de sub-estadificación. Cada una de estas técnicas y procedimientos presentan sus limitaciones y explican ese porcentaje de pacientes subestadificados en la etapa clínica pre-operatoria.

También la **estadificación anátomo-patológica tiene sus límites** cuando se emplean técnicas convencionales. Es un hecho conocido que un porcentaje significativo de los ganglios hilio-mediastinales obtenidos por linfadenectomía, muestreo o mediastinoscopia que no muestran metástasis con la microscopía convencional (hematoxilina-eosina) **resultan con micro-metástasis en 20% o más de los casos cuando se aplican técnicas inmunohistoquímicas.** Este hecho, relatado entre nosotros por Cooper hace unos años en un Congreso Argentino de Cirugía Torácica refiriéndose al estudio de los ganglios obtenidos por mediastinoscopia, obviamente nos ubica pacientes en estadio I (N_0) cuando en realidad pueden corresponder a estadios II o aún III_A.

El costo, en nuestro medio, seguramente no nos permitirá efectuar estudios inmunohistoquímicos de todos los ganglios obtenidos con la pieza operatoria o por mediastinoscopia pero este hecho debe conocerse y es causa considerable de subestadificación. A similares conclusiones se ha llegado con otros cánceres como por ejemplo el de colon.

ADDENDUM

Empleo de la toracoscopia en estadificación

Hasta hace pocos años, la toracoscopia era muy poco utilizada con fines de estadificación. Su empleo habitual en pacientes neoplásicos fue principalmente para evaluar el origen de los derrames pleurales y realizar contemporáneamente el sella-

do con talco en aquellos casos en que se certificaba una carcinomatosis (conducta que mantene-mos hasta la actualidad). En este aspecto signifi-có una sensible mejoría diagnóstica con relación a la punción biopsia pleural (Agujas de Abrams, Cope, etc...), por el simple hecho de tratarse de una técnica con visión directa y muestreo dirigi-do^{373, 374} (Fig. 88).

El posterior desarrollo de la cirugía video asisti-da (VATS) con el perfeccionamiento del instrumen-tal de uso endoscópico extendió el procedimiento hacia tomas biópsicas de nódulos y masas pulmonares como así también de los ganglios. En referencia a esto último, es dable destacar que bajo determinadas circunstancias puede resultar una técnica útil para evaluar ganglios mediastinales sos-pechosos de metástasis sobre todo si escapan a la posibilidad de un acceso mediastinoscópico o por Chamberlain. Entran dentro de ese Grupo los ganglios del mediastino inferior, el grupo 7 poste-rior (subcarinales) y los de la ventana aorto-pulmonar (grupo 5) como ha sido señalado por Lewis y cols.³⁷⁵ y Landrenau y cols.³⁷⁶. Si bien en alguna oportunidad ha sido considerada la toracoscopia como una alternativa a la mediasti-notomía anterior para el estudio del grupo ganglio-nar 5 en los tumores del lóbulo superior izquierdo, debe tenerse en cuenta que conlleva 2 claras des-ventajas: A) No permite la exploración bilateral del medias-tino. B) Exige la colocación de un drenaje pleural una vez finalizado el procedimiento mientras que la técnica de Chamberlain generalmente se efectúa en forma extrapleural (Fig. 89).

En algunas circunstancias la exploración endoscópica del espacio pleural puede estar indi-cada inmediatamente antes de una toracotomía para descartar la existencia de metástasis pleurales (T₂) en aquellos casos sospechosos por TAC, PET o con pequeños derrames como así también para confirmar la reseabilidad local de ciertos tumores o descartarla. Como resumen a lo expuesto puede concluirse que si bien presenta actualmente algu-nas indicaciones precisas, no es un procedimiento que se haya extendido con fines estadificatorios.

RECOMENDACIONES DE PROCEDIMIENTOS DE ESTADIFICACIÓN SEGÚN NIVELES DE EVIDENCIA. ALGORITMOS

Después de haber intentado brindar un panora-ma completo del estado actual de la estadificación

del cáncer pulmonar y su evolución en el tiempo, como así también de todos aquellos procedimien-tos, invasivos o no, empleados para determinar ade-cuadamente los descriptores TNM y establecer el estadio de la enfermedad, considero útil y de senti-do práctico ofrecer algoritmos que permitan siste-matizar, en estos pacientes, tanto las pautas estadificatorias como las conductas terapéuticas. Si bien es cierto que cada paciente debe ser analiza-do como caso particular y debe respetársele su in-dividualidad para adecuar las decisiones a su situa-ción clínica y requerimientos, también lo es que el hecho de aplicar una metodología específica, avalada por niveles de evidencia aceptados inter-nacionalmente, lleva a evaluar los enfermos en for-ma correcta y en todos los casos, aplicando los conocimientos y tecnología actuales. De esto se derivarán conductas consensuadas que permitirán análisis comparativos y protocolos de investigación clínica que sin duda alguna redundarán finalmente en beneficio de los propios pacientes.

Por todos estos motivos me pareció interesante elaborar los algoritmos de las páginas 96 y 97 que resumen nuestro modo de pensar y se ajustan a las recomendaciones expresadas en un análisis minu-cioso sobre niveles de evidencia publicados por Silvestri y cols.³⁷⁷ y Detterbeck y cols.³⁷⁸, referidos a modalidades invasivas y no invasivas de esta-dificación seguidos de la conducta terapéutica aconse-jada. Dichos algoritmos presentan diferencias con el esquema considerado en el II Encuentro Nacio-nal sobre grupos ganglionares del Mediastino y Estadificación del Cáncer de Pulmón*. En los mis-mos no he incluido la ultrasonografía endoscópica con o sin biopsia con aguja fina debido a que no es un procedimiento difundido aún en nuestro país. Contrariamente, ya pueden realizarse en nuestro medio estudios con PET. Debido a que seguramen-te no resultará posible todavía su acceso en forma generalizada y/o sistemática en todos los casos, consideré adecuado contemplar dos algoritmos (con y sin PET). Asimismo se señalan diferentes conduc-tas que podrán adoptarse según la preferencia de los grupos en relación al lugar que otorgan a la

* Segundo Encuentro Nacional sobre grupos gan-glionares linfáticos del mediastino y estadificación del cáncer del pulmón. Boletín Informativo, Asoc. Argent. Ciruj. 32: 8, 1986.

mediastinoscopia sistemática, la toracotomía, el PET, etc... Si bien los pacientes con mediastinoscopia positiva (N_2 ; E III_A) están orientados a tratamiento con quimio y/o radioterapia, debe hacerse la aclaración que de acuerdo a la posición de los diferentes grupos podrán ser considerados quirúrgicos luego de neo-adyuvancia.

De la misma forma, estimé oportuno resumir en este relato las recomendaciones antes mencionadas con el objeto de ofrecer de la manera más completa posible criterios actualizados de estadificación. Los mismos fueron establecidos por un panel multidisciplinario convocado por el American College of Chest Physicians (ACCP) con el objeto de desarrollar normas de aplicación clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar. Los grados de recomendación fueron clasificados como A (alto grado de evidencia), B (mediano grado de evidencia), C (bajo grado de evidencia o en controversia). Los grados de beneficio se dividieron en **substantial, moderado, pequeño o ninguno**.

PAUTAS DE ESTADIFICACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA ESTADIFICACIÓN NO INVASIVA DEL CÁNCER PULMONAR NO A PEQUEÑAS CÉLULAS (NSCLC)³⁷⁷

1. En todos aquellos pacientes con un cáncer de pulmón probado o sospechado considerado quirúrgico debe efectuarse TAC de tórax. *Grado de recomendación: B (beneficio substancial)*

2. En todos aquellos pacientes que la TAC demuestra adenomegalias mediastinales (≥ 1 cm) debe efectuarse evaluación adicional de dichos ganglios con el objeto de establecer si son o no metastáticos (N_2), en forma previa a la cirugía. *Grado de recomendación: B (beneficio substancial)*

3. Para aquellos pacientes que son candidatos quirúrgicos, si es factible por su disponibilidad, se recomienda efectuar FDG-PET para evaluar el mediastino. *Grado de recomendación: B (beneficio substancial)*

4. En aquellos pacientes en los cuales el FDG-PET demuestra ganglios patológicos es necesaria su determinación histopatológica (mediastinoscopia, mediastinotomía anterior (antes de decidir la cirugía resectiva del tumor) *Grado de recomendación: B (beneficio substancial)*

5. La resonancia nuclear magnética no constituye un estudio útil como procedimiento sistemático para evaluar el mediastino. Resulta importan-

te fundamentalmente para evaluar los tumores del surco superior (compromiso del plexo braquial y/o cuerpos vertebrales). *Grado de recomendación: B (beneficio substancial)*

6. Los pacientes con sospecha de cáncer pulmonar deben ser evaluados clínicamente de acuerdo a las pautas que figuran en la evaluación clínica de los algoritmos I y II. *Grado de recomendación: A (beneficio substancial)*

7. Los pacientes que presentan anomalías en la evaluación clínica deben ser evaluados para presencia de metástasis, de acuerdo a la manifestación sintomática (centelleo óseo, ecografía hepática, TC cerebro, abdomen, etc...). *Grado de recomendación: A (beneficio substancial)*

8. Aquellos pacientes clasificados clínicamente como E₀ o E₁, sin manifestaciones clínicas (evaluación clínica normal) no requieren estudios por imágenes para determinar existencia de metástasis extratorácicas. *Grado de recomendación: A (beneficio substancial)*

9. Los pacientes clasificados como EIII_A o EIII_B deben ser sistemáticamente evaluados para metástasis extracorpóreas. (TC cerebro, abdomen, ecografía hepática, etc...) *Grado de recomendación: C (beneficio substancial)*

10. Los pacientes con estudios por imágenes patológicos no deben ser excluidos del tratamiento quirúrgico potencialmente curativo sin confirmación histopatológica. *Grado de recomendación A (beneficio substancial)*

PAUTAS DE ESTADIFICACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA ESTADIFICACIÓN INVASIVA DEL CÁNCER PULMONAR NO A PEQUEÑAS CÉLULAS (NSCLC)¹⁶⁸

1. En los pacientes cuyo tumor presenta extenso compromiso mediastinal (T_4), el objetivo de cualquier técnica invasiva será el de obtener diagnóstico histológico de la neoplasia para establecer terapéutica.

Para estos pacientes, **la punción biopsia transparietal o la biopsia con aguja mediante ultrasonografía endoscópica** son técnicas recomendables por su alta sensibilidad (90%) y baja mortalidad. *Grado de recomendación: B (beneficio moderado)*

La alternativa de la **aspiración transbronquial con aguja** presenta baja sensibilidad (75%) y falsos positivos. *Grado de evidencia: B (beneficio moderado)*

La mediastinoscopia es menos útil debido a una mayor morbilidad que con los procedimientos anteriores.

Grado de recomendación: B (beneficio moderado)

2. En aquellos pacientes en los cuales se sospecha cáncer pulmonar, con ganglios mediastinales aumentados de tamaño en la TAC y sin evidencia de metástasis a distancia, **la mediastinoscopia es el procedimiento evaluativo de elección.** **Grado de recomendación:** B (beneficio substancial).

En estos casos, la **punción transparietal o transbronquial con ultrasonografía** son alternativas menos importantes debido a su menor sensibilidad (mayor número de falsos negativos).

En aquellos pacientes con cáncer ubicado en el lóbulo superior izquierdo y adenopatías en la ventana aorto-pulmonar (grupo 5), debe considerarse la **mediastinoscopia transcervical extendida, la Chamberlain, la ultrasonografía endoscópica** o la **toracoscopia** para evaluar dichos ganglios sólo si **no están comprometidos otros grupos ganglionares.**

3. En aquellos pacientes sospechados de cáncer pulmonar, sin manifestaciones de metástasis a distancia ni adenopatías mediastinales por TAC,

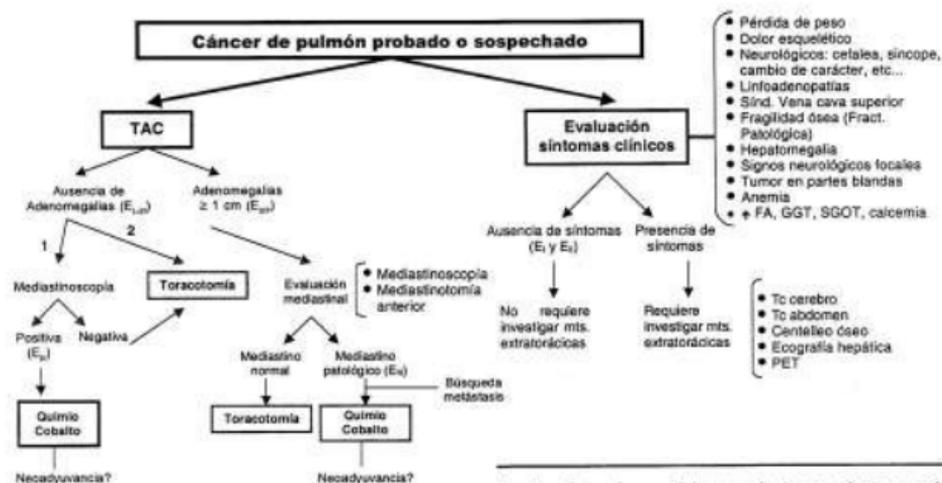
pero en los cuales se quiere investigar el mediastino en forma rutinaria (debido a los falsos negativos de la TC) **el procedimiento aconsejado es la mediastinoscopia.** **Grado de recomendación:** B (beneficio substancial).

No son recomendados la punción biopsia transparietal ni la transbronquial con ultrasonografía por el elevado número de falsos negativos. Para los casos de tumor en el lóbulo superior izquierdo, la Chamberlain, la mediastinoscopia transcervical extendida o la toracoscopia pueden ser tenidos en cuenta para evaluar ganglios del grupo 5 (ventana A-P). **Grado de recomendación:** B (beneficio moderado).

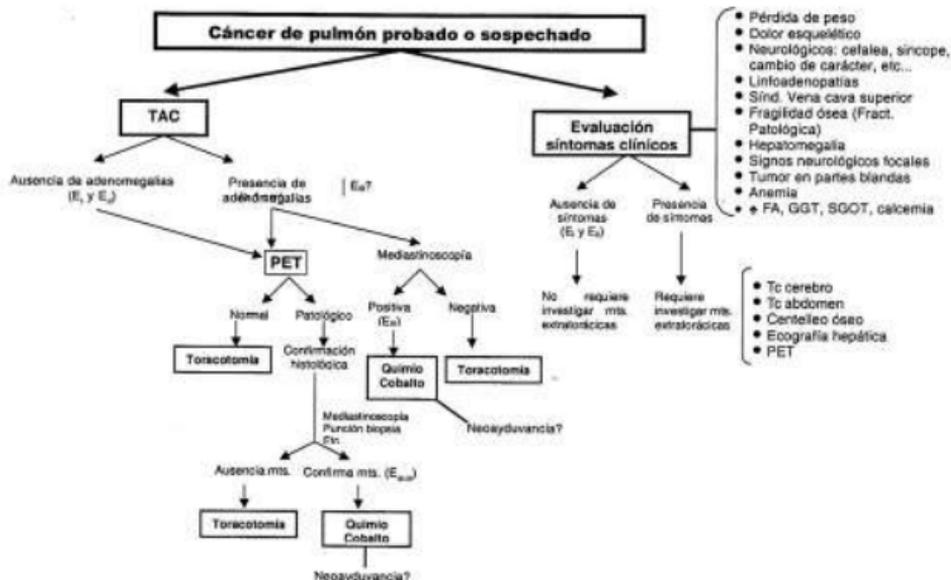
4. En los pacientes que presentan FDG-PET positivo para ganglios mediastinales **se debe confirmar histopatológicamente** dicho compromiso. La mediastinoscopia es el procedimiento de elección por su baja cifra de falsos negativos. **Grado de recomendación:** B (beneficio moderado).

5. En aquellos pacientes que presentan FDG-PET negativo para adenopatías mediastinales metastásicas en las cuales se desea confirmar esa situación, **la mediastinoscopia es el procedimiento de elección** por su baja cifra de falsos negativos. **Grado de recomendación:** C (beneficio moderado).

ALGORITMO I



ALGORITMO II



CONCLUSIONES FINALES

El cáncer de pulmón constituye actualmente la primer causa de mortalidad por cáncer, tanto en hombres como mujeres, estimándose que el 35% de las muertes de causa neoplásica se debe a dicho tumor. Se podrá tener una medida del problema si se tiene en cuenta que causa más muertes que los 3 cánceres más frecuentes combinados: colon, mama y próstata.

En nuestro país fallecen alrededor de 16.000 pacientes por año a causa de cáncer pulmonar.

A pesar de los adelantos obtenidos en los últimos años referidos a profilaxis, técnicas diagnósticas, avances quirúrgicos y terapias adyuvantes o neo-adyuvantes, los resultados expresados en supervivencia alejada han sido francamente decepcionantes con un mínimo mejoramiento respecto de décadas precedentes.

Diagnosticado en su etapa más temprana sólo el 60-70% de los enfermos superan los 5 años de supervivencia y estos estadios iniciales se logran

detectar únicamente en el 15% de los casos. Resulta evidente que los mal llamados estadios "tempranos" en realidad son diagnosticados en etapas avanzadas del tumor desde un punto de vista biológico. Esto conlleva, en el momento del diagnóstico y de la decisión quirúrgica, la existencia de metástasis subclínicas no detectables por los métodos de evaluación actualmente vigentes.

Se calcula que sólo el 30% de los pacientes a quienes se les descubre un cáncer de pulmón llegan a ser candidatos quirúrgicos luego de un proceso estricto de estadificación pre-operatoria. Este hecho da una idea cabal de la importancia que tiene dicha evaluación en ahorrar resecciones inútiles con el costo material y de sufrimiento humano que ello significa.

El advenimiento del sistema TNM para el cáncer pulmonar a partir de 1973, aportó un enorme adelanto en la racionalización de las indicaciones terapéuticas permitiendo mejorar 3 aspectos fundamentales:

b. Aplicar esquemas adecuados de tratamiento

c. Establecer pronósticos más ajustados

d. Evitar toracotomías con/sin resección innecesarias con la ventaja adicional de tomar comparables los resultados Inter.-institucionales y permitir el desarrollo de protocolos de investigación clínica.

La utilización de modernos procedimientos diagnósticos (centellografía, TAC, broncofibroscopía, ecografía, etc...) conjuntamente con minuciosos análisis estadísticos de supervivencia según los grupos de pacientes analizados, llevó a las modificaciones de 1986 y 1997 del Sistema Internacional de Estadificación que tuvieron como objetivo hacer cada vez más homogéneos los grupos de pacientes ubicados en los diferentes estadios y por lo tanto mejorar tanto la expectativa pronóstica como la estrategia terapéutica para cada uno de ellos. Esto resulta inobjetable a pesar de las diferentes críticas que se han efectuado sobre estos sistemas de estadificación y hoy en día no resulta concebible encarar el tratamiento quirúrgico de un paciente con cáncer de pulmón sin establecer previamente la extensión anatómica de la enfermedad en base a: TAC de tórax y abdomen superior, centellograma óseo, ecografía hepática, mediastinoscopia, etc... los cuales han sido tratados en este Relato. Otros procedimientos fueron aumentando la exactitud diagnóstico-evaluativa. Ultrasono-grafía endoscópica, lavado pleural, citología de contacto, etc... Algunos de ellos, como la UETE o la UETT con biopsia por punción-aspiración, no han sido desarrollados en nuestro medio a pesar que las comunicaciones refieren resultados con alta sensibilidad y especificidad. Otros, como el lavado pleural complementando la clasificación TNM, están ya siendo considerados y requerirán en un futuro próximo de mayor experiencia y estudios cooperativos para reunir en un lapso acotado casuísticas significativas.

La existencia de adenopatías mediastinales metastásicas resultó un factor clave en el establecimiento de perspectivas pronósticas y estrategias terapéuticas. El estudio de los grupos ganglionares hilio-mediastinales durante la etapa de estadificación clínica para decidir la conducta quirúrgica constituye, conjuntamente con la búsqueda de metastásis, un paso ineludible en el estudio de estos pacientes. La utilidad de la TAC y de la mediastinoscopia con sus técnicas asociadas hoy

día ya no admiten discusión. Esta última muestra una tendencia creciente a ser realizada en forma sistemática previa a la toracotomía, principalmente cuando la TAC muestra ganglios sospechosos en el mediastino.

Sin embargo todo esto no resulta suficiente y se basa exclusivamente en un hecho anatómico objetivado en un momento determinado de la enfermedad. La aplicación de técnicas inmunohistoquímicas demostró reiteradamente la presencia de micrometástasis ganglionares aún en aquellos casos negativos a la microscopía convencional. Estudios relevantes sobre la anatomía de las vías linfáticas concluyeron con las concepciones simplistas de las primeras descripciones anatómicas y demostraron que la progresión linfática de las células neoplásicas es mucho más compleja e intrincada de lo que se venía considerando hasta entonces. Todos estos hechos evidenciaron las causas de error en la evaluación estadificatoria como consecuencia de sub-estadificación, y justificaron en gran medida los pobres resultados obtenidos con la cirugía, aún en aquellos casos de pequeños tumores (E1). Sus causas fueron enumeradas:

- "Skip" metastásis
- Doble comunicación de las escalas ganglionares en el conducto torácico y la circulación sistémica
- Insuficiente número de cortes en la pieza de resección
- Insuficiencia de las técnicas convencionales en detectar metastásis ganglionares
- Insuficiente muestreo ganglionar
- Carcinomatosis pleural subclínica
- Disociación entre el TNM establecido y el verdadero potencial maligno del tumor.

Actualmente ha comenzado a expandirse un concepto más funcional con respecto a la evaluación de los tumores. La mayor comprensión de la fisiología de la célula y los tejidos neoplásicos inherente a sus procesos metabólicos permitió aprovechar los mismos en la detección de los tumores primarios y/o sus metastásis. Es así que el conocimiento del hipermetabolismo glúcido de la célula neoplásica fue utilizado para el empleo de la tomografía por emisión de positrones (PET), la cual ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad modificando hasta en un 40% de los pacientes el criterio terapéutico y las indicaciones quirúrgicas con respecto a la evaluación pre-operatoria convencional.

El advenimiento de un mayor conocimiento sobre los procesos genéticos y la progresiva comprensión de los mecanismos bio-moleculares a nivel celular está aportando una nueva concepción en la manera de entender los mecanismos carcinogénicos, la producción de metástasis, el crecimiento tumoral y la progresión linfó/hemática a punto de partida de las células neoplásicas.

Si hasta ahora, el clásico TNM brindaba un perfil de extensión anatómica de la enfermedad, las técnicas antes mencionadas son capaces de brindar información sobre aspectos fenotípicos del cáncer. El hecho que un proceso neoplásico se encuentre en estadio anatómicamente avanzado en el momento del diagnóstico no significa necesariamente que el tumor presente alto potencial maligno. La extensión tumoral en esos casos se relaciona más con el factor tiempo que con la capacidad agresiva de la enfermedad. Inversamente, tumores en estadios llamados "tempranos" a través de determinaciones genéticas y biomoleculares pueden demostrar un fenotipo agresivo y alto potencial maligno.

La determinación de marcadores genéticos y biomoleculares constituyen actualmente, cada vez con mayor énfasis, un complemento sumamente importante en la evaluación pronóstica y aún de estrategia terapéutica, en tanto continúen profundizándose y expandiéndose los conocimientos de la patogenia molecular del cáncer de pulmón. Como ha podido verse ya existen comunicaciones que demuestran el valor pronóstico independiente de estas determinaciones. Las mismas servirán como complemento de los avances logrados en el campo del diagnóstico por imágenes como TAC, PET u otras modalidades.

Por este mismo motivo tenemos hoy una urgente necesidad de estudios prospectivos, cuidadosamente diseñados que evalúen nuevos y más seguros bio-marcadores, que allanen el camino hacia estrategias terapéuticas de manipulación genética, molecular, generación de anticuerpos, y muy especialmente el descubrimiento de drogas altamente específicas que nos permitan entrever un futuro más optimista. Las nuevas generaciones de profesionales tienen la última palabra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vaporciyan AA, Swisher SG. Capítulo 7: Tumores torácicos. En: The MD Anderson Surgical Oncology Handbook - 2nd ed. 2000; 109-119.

2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T. *Cancer Statistics, 2001*. CA Cancer J Clin 2001; 15-37.
3. Alberts WM. *Lung cancer guidelines. Introduction*. Chest 2003; 123: 1S-2S.
4. *Atlas de Mortalidad por Cáncer, Argentina 1989-1992*. Edición Comité Argentino de Coordinación Programa Latinoamericano contra el cáncer. 1997.
5. Feinstein AR. *The Will Rogers Phenomenon. Stage migration and New diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer*. The New Engl J of Med 1985; 312: 1604-1608.
6. Feinstein AR. *A clinical-severity staging system for patients with lung cancer*. Medicine 1990; 69 N° 1: 1-33.
7. Izbiicki JR. *Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial*. British Journal of Surgery 1994; 81: 229-235.
8. Patz EF. *Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA Non-small cell lung cancer*. Chest 2000; 117: 1568-1571.
9. Barrer JM. *Lung cancer staging. Current Opinión in Pulmonary Medicine* 2002; 8: 287-29321.
10. Holland - *Frei Cancer Medicine* 5a Ed. Sección 1. 2000 Cancer Biology.
11. López-Encuentra A. *Staging in Lung Cancer: Is 3 cm a prognostic threshold in pathologic stage I non-small cell lung cancer?* Chest 2002; 121(5): 1515-1520.
12. Buccheri G, Ferrigno D. *Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer*. Chest 2000; 117, 5: 1247-1255.
13. Mountain CF. *Regional lymph node classification for lung cancer staging*. Chest 1997; 111: 1718-1723.
14. Mountain CF. *Histologic and anatomic classification of lung cancer regional lymph nodes*. In: Tumors and tumor-like lesions of the lung. Vol. 36 Series Major problems in Pathology. W.B Saunders Company, 1998. Carter D, Patchepsky AS.
15. Naruke T. *Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on teh new international staging system*. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96: 440-447.
16. Merlier M. *The staging issue: Unification of criteria*. In: International Trends and General Thoracic Surgery 27-41.
17. Miller SJ. *Staging of lung cancer In: Thoracic Oncology*. Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH. Philadelphia: WB Saunders, 1989; Chapter 9: 142-155.
18. Little AG. *Clinical staging of patients with non-small cell lung cancer*. Chest 1990; 97, 6 June: 1431-1438.
19. Mountain CF. *Revisions in the International System for Staging Lung Cancer*. Chest 1997; 111: 1710-1717.
20. Bast, Kufe, Pollock, Weichselbaum, Holland, Frei. *Cancer Medicine* e. 5. Section 28. Neoplasms of the Thorax. 88 Cancer of lung. Diagnosis and staging.
21. Copeland MM. *American Joint Committee on Cancer staging and and results reporting. Objective and progress*. Cancer 1985; 18:1637-1640.
22. Sliazer G. *Uorschlag einer einstein lung des bronchus-karzinoms nach pathologisch-anatomisch-klinischen Gesichtspunkten*. Wein Med. 1951; 101: 102-103.
23. *W H O Technical Report Series*, 1952; July 53: 47-48.
24. Denoix PF. *Enquet permanent dans les centres anticancerax*. Bull Inst. Nat Hyg (Paris)1946; 1: 70-75.
25. International Union against Cancer (UICC), Comitée on TNM classification: *Malignant tumors of the lung: Clinical stage classification and presentation of results*. Geneva, 1966.
26. Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD. *A system for the clinical staging of lung cancer*. AJR 1974; 120: 130-138.
27. Mountain CF. *The relationship of prognosis to*

- morphology and the anatomic extent of the disease: Studies of a new clinical staging system. In: Israel L, Chahinian A (eds.): Lung Cancer, New York, Academic Press, 1976; 108-141.
28. Brewer LA III. Patterns of Survival in lung cancer. Chest 1977; 71: 644-650.
29. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986; 89 (Supl.): 2255-2335.
30. Sahn SA. Pleural effusion in lung cancer. Clin Chest Med 1982; 3: 443-452.
31. Mountain CF. Assessment of the role of surgery for control of lung cancer. Ann Thorac Surg 1977; 24: 365-373.
32. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability of various levels of metastases in resected lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 76: 832-839.
33. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Results of resection in non-ot cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. Ann Surg 1983; 198: 396-397.
34. Mountain CF, Gail MH. Surgical adjuvant intrapleural BCG treatment for stage I non small cell lung cancer: Preliminary report of the National Cancer Institute. Lung Cancer Study Group. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 82: 649-657.
35. Gail MH. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer: A report from the lung cancer study group. Cancer 1984; 54: 1802-1813.
36. Martini N, Beattie EJ Jr. Current views in primary pulmonary cancer. Int Adv Surg Oncol. 1990; 3: 275-97.
37. Jett JR. What's new in staging of lung cancer? Chest 1997; 111: 1486-1487.
38. American Thoracic Society. Clinical staging of primary lung cancer. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 1-6.
39. Harmer MH (ed): The TNM classification of malignant tumors. 3rd Ed. Geneva, International Union against Cancer (UICC), 1978: 41-45.
40. Rouvière H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris: Masson et Cia, 1932.
41. Borrie J. Primary carcinoma of the bronchus: Prognosis following surgical resection. Ann R Coll Surg Engl 1952; 10: 185.
42. Noh, HC. The spread of carcinoma of the bronchus. 1962; London: Lloyd-luke, Ltd.: 37.
43. Cahan, WG. Radical lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 1960; 39: 555.
44. Naruke T. The spread of lung cancer and its relevances to surgery. J Jpn Surg Soc. 1967; 66: 1607.
45. Mountain CF. Cancer of the lung. Classification and staging of cancer by site. Chicago: American Joint Committee on Cancer. 1976; p 95.
46. Martini N. Improved methods of recording data in lung cancer. Clin Bull Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 1978; 6: 93.
47. Seydel HG, Chait A, Gmelich JT. Cancer of the lung, Vol. 1 John Wiley and Sons, New York, 1975; 112-113.
48. Merlier M, Le Bigand H, et al. Généralités sur la survie éloignée des excrèses pulmonaires des cancers bronchiques primitifs (Anaplasiques exclus). Rev Fr Mal Resp 1981; 9: 493.
49. Carr DT. Does staging help? Perspectives in lung cancer. Frederick E. Jones Memorial Symposium in thoracic surgery, Columbus Ohio. 1976; Karger Bosel, p 41-46.
50. Treasure T, Belcher JR. Prognosis of peripheral lung tumors related to size of the primary. Thorax, 1981; 36: 5.
51. Caruso E, Vassallo B, y cols. Estadificación del cáncer de pulmón. Aplicación en nuestra experiencia del nuevo sistema internacional. Rev Argent. Cirug 1986; 54: 1-9.
52. Flehinger BJ. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer: Implications for screening. Chest 1992; 101: 1013-1016.
53. Nash G. Practice protocol for the examination of specimens from patients with lung cancer. Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 695-700.
54. Kurokawa R. Surgically curable "early" adenocarcinoma in the periphery of the lung. Am J Surg Pathol 1994; 18: 431-438.
55. Brecht JM. Blood vessel and lymphatic vessel invasion in resected non-small cell lung carcinoma. Cancer 1996; 78: 2111-2118.
56. Brundage MD, Mackillop WJ. Locally advanced non-small cell lung cancer - do we know the question? A Survey of randomized trials from 1966-1993. J Clin Epidemiol 1996; 49: 183-192.
57. Appere DV. The TNM classification: critical review. Rev Mal Respir 1998; 15: 323-332.
58. Leone SS. The 1997 International Staging System for non-small cell lung cancer: have all the issues been addressed? Chest 1999; 115: 242-248.
59. Inoue. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 407-411.
60. Mizushima. Results of pneumonectomy for non-small cell lung cancer: Appropriateness of the new TNM staging system. Oncol Resp 1998; 5: 437-440.
61. Yano M. Intrapulmonary satellite nodule of lung cancer as a T factor. Chest 1998; 114: 1305-1308.
62. Rami Porta R. Reflections on the revision in the International System for staging lung cancer (letter). Chest 1996; 113: 1728-1729.
63. Margolis ML. Lung cancer staging: a proposal (letter). Chest 1998; 114: 660-661.
64. Dosaka-Akita H. Altered retinoblastoma protein expression in non-small cell lung cancer. Cancer 1997; 79: 1329-1337.
65. Black W. Unexpected observations on tumor size and survival in Stage IA Non-small Cell Lung Cancer. Chest 2000; 117, 6: 1532-1534.
66. Shields TW. Presentation, diagnosis and staging of bronchial carcinoma and of the asymptomatic solitary pulmonary nodule. In: General Thoracic Surgery, 4th Ed, 1994. Chap. 89.
67. Higgins GA, Shields TW. The solitary pulmonary nodule. Ten years follow-up of veterans administration - Armed Forces - Cooperative study. Arch Surg 1975; 110: 570.
68. Soore As, Abbey Smith R. Tumors size as a prognostic factor after resection of lung carcinomas. Thorax 1977; 32: 19.
69. Freise. Bronchial carcinoma and long term survival. Retrospective study of 433 patients who underwent resection. Thorax 1978; 33: 228.
70. Ginsberg R. Staging classification Comité Consensus report. Lung Cancer 1997; 17: Suppl. 1, 11-13.
71. Watanabe J. Proposals regarding some deficiencies in the New International Staging System for non-small cell lung cancer. JPM J Clin Oncol 1991; 21: 160-168.
72. Bouchardy CH. Determinants of long term survival after surgery for cancer of the lung: a population-based study. Cancer 1999; 86: 2229-2237.
73. Jefferson. "Tumor volume" as a predictor of survival after resection of non-small cell lung cancer. Br J Cancer 1996; 74: 456-459.
74. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCV-S) Eur Respir J 1999; 14: 812-816.

75. Ishida T. *Strategy for lymphadenectomy in lung cancer. Three centimeters or less in diameter.* Ann Thorac Surg 1990; 50: 708.
76. Déslauriers J. *Carcinoma of the lung: Evaluation of satellite nodules as a factor in influencing prognosis after resection.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 504.
77. Heijsteeg M. *Synchronous presentation of two primary bronchogenic carcinomas.* Respiration 1985; 48: 183.
78. Ichinose. *Synchronous lung cancer defined by deoxyribonucleic acid flow cytometry.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102: 418.
79. Deschamps C. *Multiple primary lung cancer: Results of surgical treatment.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 769.
80. Rosengart TC. *Multiple primary lung carcinoma treatment and prognosis.* Ann Thorac Surg 1991; 52: 773.
81. Glazer GM. *Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society Mapping.* AJR Am J Roentgenol 1985; 144: 261-65.
82. American Thoracic Society. *Clinical staging of primary lung cancer.* 1981; 659-664.
83. Heller SM. *Mediastinal lymph node dissection.* In: Pass HI, et al. Eds. *Lung cancer: principles and practice.* Philadelphia: Lippincott Raven, 1996; 546-555.
84. Martini N. *The role of surgery in N₁ and N₂ lung cancer.* In: Meyer JL, ed. *The lymphatic system and cancer.* Radiat Ther Oncol 1994; 18: 91-101.
85. Feld R, Payne D y Shepherd FA. *Small lung cancer.* In: *General Thoracic Surgery*, 4th Ed, 1994, Chap. 95.
86. Maasen W. *The Staging Issue-Problems: Accuracy mediastinoscopy.* In: *International Trends and General Thoracic Surgery*, 1985, Chapter 3: 42-53.
87. Stahel R. *Staging and prognostic factors in small cell lung cancer.* Lung cancer 1989; 5: 119.
88. Feld R, Payne D, Shepherd FA. *Small lung cancer.* In: *General Thoracic Surgery*, 5th Ed. Shields TW, Loicero III J y Ponn RB. Chap 100. 2000.
89. Feinstein AR. *Symptoms as an index of biological behaviour and prognosis in human cancer.* Nature 1966; Vol. 209: 241-245.
90. Feinstein AR. *A new staging system for cancer and reappraisal of "early" treatment and "cure" by radical surgery.* The New Engl J of Med 1968; 279, 14: 747-753.
91. Feinstein AR. *Scientific and clinical problems in indexes of functional disability.* Ann Intern Med 1986; 105: 413-420.
92. Ricky HM. *Thoracic TC scanning in the staging of bronchogenic carcinoma.* Chest 1984; 85: 218.
93. Glazer. *The mediastinum in non-small cell lung cancer. CT surgical correlation.* AJR 1984; 142: 1101.
94. Generaux GP. *Normal mediastinal lymph node size and number. TC and anatomic study.* AJR 1984; 142: 1095.
95. Ferguson MK. *Regional accuracy of computed tomography of the mediastinum in staging of lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91: 499-504.
96. Baron RL. *Computed tomography in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma.* Radiology 1982; 145: 727.
97. Libshitz HI, McKenna RJ (Jr). *Mediastinal lymph node size in lung cancer.* AJR 1984; 143: 715.
98. Gdeedo A. *Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging.* Eur Respir J 1997; 10: 1547-1551.
99. Izbicki JR. *Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 413-420.
100. Osborne DR. *Comparison of plain radiography and conventional tomography in detecting intrathoracic lymph node metastases from lung carcinoma.* Radiology 1982; 142: 157.
101. Patterson GA. *A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94: 679.
102. Staples CA. *Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: Comparison between CT and mediastinoscopy.* Radiology 1988; 166: 71.
103. Bollen EC. *Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer.* Ann Thorac Surg 1994; 58: 158.
104. Relato del Dr. Bracco A. *sobre el trabajo del Dr. Mackinlay TAA: Capacidad predictiva de la mediastinoscopia y de la tomografía computada en el diagnóstico de operabilidad del cáncer de pulmón.* Rev Argent Ciruj 1988; 54: 35-41.
105. Mackinlay TA. *Estadificación mediastinal en cáncer de pulmón mediante tomografía computada. Experiencia prospectiva vs. Serie no protocolizada.* Rev Ar Radiol 1992; 56: 89-98.
106. Mc Kenna RJ. *Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer.* Chest 1985; 88 (2): 206-210.
107. Libshitz HI. *CT of mediastinal lymph nodes in lung cancer: Is there "state of the art"?* AJR 1983; 141: 1081-1085.
108. Hurtado Hoyo E. *Cáncer de pulmón. Relación entre el tamaño ganglionar e invasión neoplásica en pacientes resecados.* Rev Argent Ciruj 1991; 60: 168.
109. Glazer GM. *Radiologic staging of lung cancer using CT and MRI.* Chest 1989; 96 (1): 44S-47S.
110. Cascade PN, et al. *Variability in the detection of enlarged mediastinal lymph nodes in staging lung cancer: A comparison of contrast-enhanced and unenhanced CT.* AJR 1998; 170: 927-930.
111. Patz EF. *Lung cancer staging and management: comparison of contrast enhanced and nonenhanced helical CT of the thorax.* Radiology 1999; 212: 56-60.
112. Nielsen ME. *Preoperative TC evaluation of adrenal glands in non small cell bronchogenic carcinoma.* AJR 1982; 139: 317.
113. Dunnick NR. *Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses.* AJR 1996; 167: 861.
114. Oliver TW. *Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma.* Radiology 1984; 153: 217-218.
115. Mc Loud TC. *Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer.* Clinics in Chest Medicine: Lung cancer 2002; 23 (1): 123-136 Mathay RA, Guest Editor.
116. Szolar DJ, Kammerhuber F. *Quantification CT evaluation of adrenal gland masses between adenomas and nonadenomas?* Radiology 1997; 202: 517.
117. Sunderesan N. *Surgical treatment of the brain metastases from lung.* J Neurosurg 1983; 58: 666.
118. Galluzzi S, Payne PM. *Brain metastases from primary bronchial carcinoma: a statistical study of 741 necropsies.* Br J Cancer 1956; 10: 408.
119. Deviri E. *Carcinoma of lung with a solitary cerebral metastasis.* Cancer 1963; 52: 1507.
120. Cockburn CJ. *CAT brain scanning as a pre-operative screen in bronchial carcinoma (Abstract)* In: Abstracts of the proceedings of the Society of Cardiothoracic and vascular surgeons of Great Britain and Ireland, London, Concord Services, 1979.
121. Grant D, Edwards D, Goldstraw P. *Computed tomography of the brain, chest and abdomen in the preoperative assessment of non-small cell lung cancer.*

- Thorax 1988; 43: 883-886.
122. Butler AR. *The value of routine cranial computed tomography in neurologically intact patients with primary carcinoma of the lung.* Radiology 1979; 131: 399.
 123. Jacobs L. "Silent" brain metastases from lung carcinoma determined by computerized tomography. Arch Neurol 1977; 34: 690.
 124. Tarver RD. *Cerebral metastases from lung carcinoma: Neurological CT correlation.* Radiology 1984; 153: 689.
 125. Salbeck R. *Cerebral tumor staging in patients with bronchial carcinoma by computed tomography.* Cancer 1990; 66: 2007-2011.
 126. Rogers LF. *Secondary malignancies in bone.* In: Juhl JH, Crummy AB (eds): *Paul and Juhl's Essentials of Radiologic Imaging.* Philadelphia: JB Lippincott, 1983; pag. 164.
 127. Silvestre GA. *The clinical evaluation of detecting metastatic lung cancer. A meta analysis.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 225-230.
 128. Little AG. *Guided biopsies of abnormalities on nuclear bone scans.* J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 85: 395-403.
 129. Ichinose Y. *Pre operative examination to detect distant metastasis is not advocated for asymptomatic patient with stages I and II non-small cell lung cancer.* Chest 1989; 96: 1104.
 130. DeMeester TR. *The role of Gallium-67 scanning in the clinical staging and preoperative evaluation of patients with carcinoma of the lung.* The Annals of Thoracic Surgery 1979; 28 (5): 451-464.
 131. Robinson LA. *Intraoperative Gamma-Probe directed biopsy of asymptomatic suspected bone metastases.* Ann Thorac Surg 1998; 65: 1426.
 132. Pearson FG. *Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung.* J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83: 1.
 133. Harken DE. *A simple cervico mediastinal exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease: with comments on the recognition of inoperable carcinoma of the lung.* N Engl J Med 1954; 251: 1041-1045.
 134. Carlen E. *Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum.* Chest 1959; 35: 343-348.
 135. Pearson FG. *Mediastinoscopy: a method of biopsy in the superior mediastinum.* J Thorac Cardiovasc Surg 1965; 49: 11.
 136. Pearson FG. *The role of mediastinoscopy in the selection of treatment for bronchial carcinoma with involvement of superior mediastinal lymph nodes.* J Thorac Cardiovasc Surg 1972; 64: 382.
 137. Paulson DL, Urschel HC. *Selectivity in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma.* J Thorac Cardiovasc Surg 1971; 62: 554.
 138. Vallieres E. *Ambulatory mediastinoscopy and anterior mediastinotomy.* Ann Thorac Surg 1991; 52: 1122.
 139. Coughlin M. *Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer.* The Annals of Thoracic Surgery 1985; 40 (6): 556-560.
 140. Ginsberg RJ. *Evaluation of the mediastinum by invasive techniques.* Surg Clin North Am 1987; 67: 1025.
 141. Cybulsky IJ, Bennett WF. *Mediastinoscopy as a routine outpatient procedure.* Ann Thorac Surg 1994; 58: 176-178.
 142. Luke WP, Pearson FG, Todd TJR. *Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung.* J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91: 53.
 143. Inculter R. *The effectiveness of mediastinoscopy in the nodal staging of lung cancer.* Proc Soc Thorac Surg 1995; 50: 138.
 144. Pearson FG. *Management of Stage III disease: Mediastinal adenopathy - The N₂ lesion.* In: International Trends and General Thoracic Surgery. Chapter 8: 107.
 145. Seely J. *T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases (diagnostic accuracy of TC)* Radiology 1993; 186: 129.
 146. Nesbitt JC, Moores DW. *Staging of lung cancer.* In: Roth JA, Ruchdeschel JC, Weinsenberg TH, editors. *Thoracic Oncology.* Philadelphia, PA: WB Saunders, 1995, pag. 84-103.
 147. Rea HH, Shevlant JE, House AJ. *Accuracy of computed tomographic scanning in the assessment of the mediastinum in bronchial carcinoma.* J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 81: 825.
 148. Libshite HI, Mc Kenna (Jr) RJ and Mountain CF. *Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma.* Chest 1986; 90: 2229.
 149. Pearson FG. *Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung.* J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83: 1.
 150. Larson S. *Mediastinoskopie. Notwendig oder überflüssig? Behandlung des bronchial karzinome, resig-nation oder neue ansätze?* Symposium Kiel. Ha-melmann H, Trold H. (eds). Thieme Verlag, New York, 1981.
 151. Nohi-Oser HC. *The long term survival of patients with lung cancer treated surgically after selection by mediastinoscopy.* Thorac Cardiovasc Surg 1980; 28: 158.
 152. Weiss W, Boucot KR. *The prognosis of lung cancer originating as a round lesion.* Am Rev Resp Dis 1977; 166: 827.
 153. Caruso E, Vassallo B, Beveraggi E. *Mediastinoscopia. Análisis de 457 procedimientos en el período 1975-1993.* Rev Argent Cirug 1994; 67: 140-148.
 154. Gordon N, Rice TW. *Utility of frozen-section evaluation of lymph nodes in the staging of bronchogenic carcinoma at mediastinoscopy and thoracotomy.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 100: 853-859.
 155. Caruso E. *Exploración quirúrgica del mediastino.* Tesis de doctorado. Facultad de Medicina de Bs. As. 1988; Biblioteca 22111, Tomo I: 111.
 156. Caruso E, Vassallo B. *La exploración quirúrgica del mediastino en patologia tumoral torácica.* 1as Jornadas conjuntas de la Sociedad Argentina de Angiología y la Sociedad Argentina de Cirugía Torácica y Cardiovascular. Mar del Plata, Noviembre 1976, p 59.
 157. Lewis RJ. *Mediastinoscopy in advanced superior vena cava obstruction.* Ann Thor Surg 1981; 32 (5): 458-462.
 158. Caruso E. *Mediastinoscopia (antecedentes, fundamentos anatómicos, técnica y limitaciones).* Bol y Trab Soc Arg Cirujanos 1976; 23: 613.
 159. Caruso E. *Mediastinoscopia (Indicaciones, resultados, contraindicaciones y complicaciones)* Bol y Trab Soc. Arg. Cirujanos 1977; 1: 19.
 160. Caruso E, Vassallo B. *Nuestra experiencia con la mediastinoscopia y la mediastinotomía anterior (Chamberlain)* Cirug Uruguay 1980; 50: 506.
 161. Caruso E, Vassallo B. *Mediastinoscopia diagnóstica en patologia tumoral de tórax.* Cir del Uruguay 1982; 52 (2): 196-199.
 162. Ginsberg RJ. *Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94: 673-678.
 163. Freixinet Gilart J. *Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma.* Ann Thorac Surg 2000; 70: 1641-1643.
 164. McNeill TM, Chamberlain JM. *Diagnostic anterior mediastinotomy.* The Annals of Thoracic Surgery 1986; 2

- (4): 532-539.
165. Paris F. Results of surgical therapy for lung carcinoma. *Cancer Clin Trials* 1979; 2: 71.
 166. Paris F. The Staging Issue-Problems: Hiloscopy as a staging procedure. In: *International Trends and General Thoracic Surgery*. 1985, Chapter 4: 54-63.
 167. Dettnerbeck F.C., Jones D.R., Parker L.A. (Jr). *Intra-thoracic Staging*. In: *Treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; 73-93.
 168. Dettnerbeck FC. *Invasive staging. The guidelines Chest* 2003; 167S - 175S (Guidelines - Chest).
 169. Gaer JAP, Goldstraw P. *Intraoperative assessment of nodal staging at thoracotomy for carcinoma of the bronchus*. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 207.
 170. Naruke T. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 603.
 171. Miller JD. *Staging: the key to rational management of lung cancer*. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 170-178.
 172. Izbicki JR. *Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer*. *Annals of Surgery* 1998; 227 (1): 138-144.
 173. Thomas PA. *Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small cell lung cancer?* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 883.
 174. Thomas P, Rubinstein L. *The lung cancer study group. Cancer recurrence after resection: T₁ N₀ non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 242.
 175. Della Torre, H.A. *Métodos de estadificación quirúrgica del mediastino en el cáncer de pulmón*. *Rev. Argent. Ciruj* 1990; 59: 105.
 176. Gabanas RM. *An approach for the treatment of penile carcinoma*. *Cancer* 1977; 39: 456.
 177. Morton DL. *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. *Arch. Surg.* 1992; 127: 392.
 178. Giuliano J. *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer*. *Ann. Surg.* 1994; 220: 391.
 179. Liptay MJ. *Intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small-cell lung cancer improves detection of micrometastases*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1984.
 180. Slade MJ. *Quantitative polymerase chain reaction for the detection of micrometastases in patients with breast cancer*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 870.
 181. Jarnik I. *Serial sectioning of sentinel nodes in patients with breast cancer: a pilot study*. *Ann Surg Onc* 1998; 5: 310.
 182. Little AG. *Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique*. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 117: 220.
 183. Liptay MJ. *Intraoperative radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 384.
 184. Izbicki JR. *Node of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 623.
 185. Okada. *Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinoma: role of subcarinal nodes in selective dissection*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 949.
 186. Kubuschok B. *Disseminated tumor cells in lymph nodes as a determinant for survival in surgically resected non-small cell lung cancer*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 19.
 187. American Joint Committee on Cancer staging and End Results Reporting. *Manual for staging of cancer*. Location: American Joint Committee on Cancer, 1978.
 188. Hermanek P, Sobin LH, editors. *International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumors*. 4th edition, Berlin, Springer, 1987.
 189. Beahrs OH, Henden DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, editors. *American Joint Committee on Cancer Manual for staging of cancer*. 4th Edition, Philadelphia. JB Lippincott, 1992.
 190. Wittekind. *TNM residual tumor. Classification revisited*. *Cancer* 2002; 94: 2511-9.
 191. Pitz CCM. *Results of resection of T₂ non-small cell lung cancer invading the mediastinum or main bronchus*. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1016.
 192. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. *International union against cancer. TNM classification of malignant tumors*. 5th edition, New York: Wiley-Liss, 1997.
 193. Shield TW *The fate of patients after incomplete resection of bronchial carcinoma*. *Surg Gynecol obstet* 1974; 139-569.
 194. Cotton RE. *The bronchial spread of lung cancer*. *Br J Des Chest* 1959; 53: 142.
 195. Snijder R JD. *Survival in resected stage I lung cancer with residual at the bronchial resection margin*. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 212.
 196. Daddoli C. *L'envahissement microscopique de la reconque bronchique constitue-t-elle une perte de chance?* *J Chir Thorac Cardio-Vasc* Vol IV, No 4, 2000, pp 223.
 197. Kaiser LR. *Significance of extramucosal residual tumor at the bronchial resection margin*. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 265.
 198. Kaiser K, Anyanwu E, Wogt-Moykoff. *Tumor presence at resection boundaries and lymph-node metastasis in bronchial carcinoma patients*. *Thorac Cardiovasc Surgeons* 1993; 41: 308.
 199. Laccasse Y. *Incomplete resection in non-small cell lung cancer: Need for a new definition*. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 220.
 200. Kondo D. *Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer*. *Chest* 1990; 98: 586-593.
 201. Kurimoto N. *Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion*. *Chest* 1999; 115: 1500.
 202. Becker HD. *On the value of endobronchial ultrasound in diagnostic bronchoscopy (Abstract)*. *World Congr. Bronchol and World Congr Bronchosophagol* 1996; 66: S 049.
 203. Goldberg BB. *US-assisted bronchoscopy with use of miniature transducer - containing catheters*. *Radiology* 1994; 190: 233.
 204. Okamoto H. *Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer*. *Chest* 2002; 121: 1498-1506.
 205. Gress FG. *Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography and computed tomography in the preoperative staging of non-small cell lung cancer: a comparison study*. *Ann Intern Med* 1997; 127: 604.
 206. Shannon JJ. *Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy*. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1424.
 207. Wallace MB, Silvestre GA. *Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung*. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1861.
 208. Frischter-Ravens. *Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer. Comparison of CT, Positron Emission Tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration*. *Chest* 2003; 123: 442.
 209. American Thoracic Society and European Respiratory

- Society: *Pre treatment evaluation of non-small cell lung cancer*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 32071.
210. Gupta NC. *Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (< 1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (> 3 cm) lymph node lesions*. Chest 2000; 117: 773-778.
 211. Pieterman RM. *Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography*. The New England Journal of Medicine 2000; 343: 254-261.
 212. Marom EM. *T1 lung cancers: Sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET¹*. Radiology 2002; 223: 453-458.
 213. Brown RS. *Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary tumors non-small cell lung cancer*. J Nucl Med 1999; 40: 558.
 214. Scott WJ. *Positron emission tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using 18F-Fluorodeoxyglucose*. The Members of The PET - Lung Tumor Study Group. Ann Thorac Surg 1994; 58: 698.
 215. Cont PS. *PET and 18FDG in oncology: a clinical update*. Nucl Med Biol 1996; 23: 717.
 216. Mountain CF. *Staging classification of lung cancer. A critical evaluation*. In: Clinics in Chest Medicine. Lung Cancer. Matlhay RA (ed) Volume 23 N^o 1, March 2002.
 217. Gould MK. *Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions*. JAMA 2001; 285: 914.
 218. Gupta NC. *Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine - 18 - FDG and PET*. J Nucl Med 1995; 37: 943.
 219. Erasmus JJ. *FDT - PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer*. Am J Roentgenol 2000; 175 (1): 245.
 220. Bury T. *Evaluation of pleural diseases with FDG - PET imagings: preliminary report*. Thorax 1997; 52 (2): 18779.
 221. Weder W. *Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer*. Ann Thorac Surg 1998; 66: 886.
 222. Djajena BA. *Metastases from non-small cell lung cancer mediastinal staging in the 1990s: meta analysis comparison of PET and CT*. Radiology 1999; 213: 530.
 223. Coleman RE. *PET in lung cancer*. J Nucl Med 1999; 40: 814.
 224. Farrell MA. *Non small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease*. Radiology 2000; 215: 885.
 225. Roberts PF. *Factors associated with false positive staging of lung cancer by positron emission tomography*. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1154.
 226. Lau CL. *Staging techniques for lung cancer*. Chest Surg Clin N Am 2000; 10: 781.
 227. Patz EF (Jr). *Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: detection with PET and 2 - (F-18) - 2 Deixt - D - Glucosa*. Radiology 1994; 191(2): 379.
 228. Mountain CF. *Surgical treatment of lung cancer*. Crit Care Oncol Hematol 1991; 11: 179.
 229. Marom EM. *Lung cancer and positrons emission tomography with fluorodeoxyglucose*. Lung Cancer 2000; 28: 187.
 230. Okada M. *Prognostic evaluation of intrapulmonary metastasis in lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 86: 326.
 231. Pass HI. *Lung cancer: Principles and practice*, ed. 2 Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2000; p 1177.
 232. Saunders CAB. *Evaluation of fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer*. Ann Thorac Surg 1999; 67: 790.
 233. Shreve PD. *Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG-PET imaging. Physiologic and benign variants*. Radiographics 1999; 19: 61.
 234. Griffith LK. *Brain metastases from non central nervous system tumors: evaluation with PET*. Radiology 1993; 186 (1): 37.
 235. Laros G. *FDG PET screening for cerebral metastases in patients with suspected malignancy*. Nucl Med Commun 1996; 17(3): 197.
 236. Goldsmith SJ. *Nuclear Medicine: imaging of lung cancer*. Radiol Clin North Am 2000; 38: 511.
 237. Hashim SW, Beve AW, Geha AS. *The role of mediastinoscopy and mediastinotomy in lung cancer*. Clin Chest Med 1982; 3: 353.
 238. Carless E, Larson S. *Mediastinotomy in lung cancer*. Semin Respir Med 1982; 3: 176.
 239. Schieppati E. *La punción mediastinal a través del espacio traqueal*. Rev As Med Argent 1949; 663: 497.
 240. Want KP. *Transbronchial needle aspiration for diagnosis of lung cancer*. Chest 1981; 80: 48.
 241. Wang KP, Marsh B. *Bronchoscopic needle aspiration biopsy of paratracheal tumors*. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 17.
 242. Wang KP. *Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma*. Chest 1983; 84: 571.
 243. Shure D. *The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma*. Chest 1984; 86: 693.
 244. Harrow EM. *Transbronchial needle aspiration in clinical practice*. Thorax 1985; 40: 756.
 245. Utz JP. *The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma*. Chest 1993; 104: 1012-1016.
 246. Schenk DA. *Transbronchial needle aspiration staging of bronchogenic carcinoma*. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 146.
 247. Schenk DA. *Comparison of the Wang 18-Gauge and 22-Gauge transbronchial needles in the staging of bronchogenic carcinoma (meeting abstract) 1990 World Conference on lung. Health, Boston, Mass, May 20-24, 1990 (A 1984)*.
 248. Spjut. *Carcinoma cells in pleural cavity washings*. Cancer 1958; 11: 1222.
 249. Eagan RT. *Pleural lavage after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma*. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 88: 1000.
 250. Della Torre HA. *Citología del lavado pleural intraoperatorio en patología sin derrame, con especial referencia al cáncer del pulmón*. Rev Argent Ciruj 1997; 72: 96-102.
 251. Nai-San Wang. *The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura*. Am Rev Respir Dis 1975; 111: 12-20.
 252. Buhr J. *Tumor cells in intraoperative pleural lavage. An indicator for the poor prognosis of bronchogenic carcinoma*. Cancer 1990; 65: 1801.
 253. Okumura M. *Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients*. Ann Thorac Surg 1991; 51: 599.
 254. Kondo H. *Pleural lavage cytology immediately after thoracotomy as a prognostic factor for patients with lung cancer*. Jpn J Cancer Res 1989; 80: 233.
 255. Okada M. *Role of pleural lavage cytology before resection for primary lung carcinoma*. Ann Surg 1999; 229 (4): 579.
 256. Dressler CM. *Prognostic value of positive pleural lavage in patients with lung cancer resections*. Ann Thorac Surg 1999; 67: 1435.
 257. Ichinose Y. *Prognosis of resected non-small cell cancer patients with carcinomatous pleuritis of minimal disease*. Lung Cancer 2001; 32: 55-60.

258. Higashiyama M. *Clinical value of pleural lavage cytological positivity in lung cancer patients without intraoperative malignant pleuritis. Recurrent pattern based on semiquantitative analysis of tumors cells in pleural lavage.* JPN J Thorax Cardiovasc Surg 2000; 48(10): 611.
259. Vinette-Leduc D. *Pre and post resection thoracic washings in non-small cell carcinoma of the lung: a cytological study of 44 patients without pleural effusion.* Diagn Cytopathol 2000; 22(4): 218.
260. Ichinose Y. *Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small cell lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 601.
261. Inoue K. *Prognostic assessment of 1310 patients with non-small cell lung cancer who underwent complete resection from 1980-1993.* J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 407.
262. Saito Y. *Diagnosis of visceral pleural invasion by lung cancer using intraoperative touch cytology.* Ann Thorac Surg 2002; 73: 1552-1557.
263. Hovelacque A. *Anatomic macroscopique des lymphatiques du poumon, vaisseaux et ganglions. Etude faite sur les foetus et le nouveau-ne.* Bibliogr Anat 1912; 22: 265.
264. Cordier G. *Les lymphatiques des bronches et des segments pulmonaires.* Bronches 1958; 8: 52.
265. Boyden EA. *Segmental anatomy of the lung.* New York: Cn Gran Hill, 1955, pag. 276.
266. Tisi GM. *Clinical staging of primary lung cancer.* Am Rev Resp Dis 1983; 127: 659.
267. Hata E. *In vivo untersuchungen der lymphdrainage des bronchial systems beim menschen mit der lympho-szintigraphie - eine neue diagnostische technik. Resignation oder neue ansätze.* Symposium Kiel G. Thieme Verlag, New York, 1981.
268. Greschuchna D, Naasen W. *Die lymphogenen absiedlungswege des bronchialkarzinoms.* Copythek Thieme verlag, Stuttgart, 1973.
269. Greschuchna D, Naasen N. *New observations of lymphatic spread of bronchogenic carcinoma. Mediastinoscopy.* Odense University Press, 1971.
270. Riquet M. *Interet des curages ganglionnaires mediastinaux complets systematiques dans les cancers du poumon apparemment sans envahissement ganglionnaire.* 42 observations. Presse Med 1986; 15: 1641.
271. Rouviere H. *Les vaisseaux lymphatiques des poumons et les ganglions visceraux intra thoraciques.* Ann Anat Pathol 1929; 6: 113.
272. Riquet M. *Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 623-32.
273. Nohl H. *An investigation into lymphatic and vascular spread of carcinoma of the bronchi.* Thorax 1956; 11: 172.
274. Ichiro Y. *Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer.* Ann Thorac Surg 1996; 62: 1021-1025.
275. Springer TA. *Adhesion receptors of the immune system.* Nature 1990; 346: 425.
276. Riquet M. *Thoracic duct tributaries from intra-thoracic organs.* Ann Thorac Surg 2002; 73: 892-9.
277. Weiner T, Cance WG. *Molecular mechanism involved in tumorigenesis and their surgical implications.* Am J Surg 1994; 167: 428-434.
278. Rous P. *Transmission of malignant new growth by means of cell-free filtrate.* JAMA, 1911; 56: 198-200.
279. Bishop JM. *Cellular oncogenes and retroviruses.* Annu Rev Biochem 1983; 52: 350-354.
280. Casson AG, McCart JA. *Genetic modulation in the pathogenesis and treatment of cancer.* Chest Surg Clin N Am 1995; 5: 17-37.
281. Lau CL, Moore MB, Brooks KR, D'Amico TA, Harpole DH. *Molecular staging of lung cancer and esophageal cancer.* Surg Clin N Am 2002; 82: 497-523.
282. Fujino S, Enokibori T, Tezuka N. *A comparison of epidermal growth factor receptor levels and other prognostic non-small cell lung cancer.* Eur J Cancer 1996; 32A: 2070.
283. Rusch VW, Dmitrovsky E. *Molecular biologic features of non-small cell lung cancer: clinical implications.* Chest Surg Clin N Am 1995; 5: 39.
284. Slebos RJC, Kibbelaar F, Dalesio L. *K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adeno-carcinoma of the lung.* N Engl J Med 1990; 323: 561.
285. Fukuyama Y, Mitsudomi T, Sugio K. *K-ras and p53 mutations are an independent unfavourable prognostic indicator in patients with non-small-cell lung cancer.* Br J Cancer 1997; 75: 1125.
286. Pfleiffer P, Nexø E, Bentzen SM. *Enzyme-linked immunosorbent assay of epidermal growth factor receptor in lung cancer: comparisons with immunohistochemistry, clinico-pathological features, and prognosis.* Br J Cancer 1998; 78: 96.
287. Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE. *P185neu expression in human lung adenocarcinoma predicts shortened survival.* Cancer Res 1990; 50: 5184.
288. D'Amico TA, Massey M, Herndon JE II, Moore MB, Harpole DH Jr. *A biologic risk model for stage I lung cancer: immunohistochemical analysis of 408 patients using 10 molecular markers.* J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 736-743.
289. Harpole DH Jr, Herndon JE II, Young WG, Wolf WG, Sabiston DC Jr. *A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology and oncoprotein expression.* Cancer Res 1995a; 55: 51.
290. Harpole DH, Richards WG, Herndon JE. *Angiogenesis molecular biologic sub-staging in patients with stage I non-small cell lung cancer.* Ann Thorac Surg 1996; 61: 1470.
291. Clarke AR, Purdie CA, Harrison DJ, Morris RG, Bird CC, Hooper ML, Wyllie AH. *Thymocyte apoptosis induced by p53-dependent and independent pathways.* Nature 1993; 362 (6423): 849-852.
292. Szak ST, Pietenpol JA. *High affinity insertion/deletion lesion binding by p53. Evidence for a role of the p53 central domain.* J Biol Chem 1999; 274(6): 3904-3909.
293. Strauss GM. *Prognostic markers in resectable non-small cell lung cancer.* Hematol/Oncol Clin N Am 1997; 1: 409.
294. Kwiatkowski DJ, Harpole DH, Godteski J. *Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications.* J Clin Oncol 1998; 16: 2468.
295. Mitsudomi T, Oyama T, Kusano T. *Mutations of the p53 gene as a predictor of poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer.* J Natl Canc Inst 1993; 85: 2018A.
296. Greatens TM, Nichans GA, Rubins JB. *Do molecular markers predict survival in non-small-cell lung cancer.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1093.
297. McLaren R, Kuzu I, Dunnill M. *The relationship of p53 immunostaining to survival in carcinoma of the lung.* Br J Cancer 1992; 66: 735.
298. Pezzella F, Turley H, Kuzu I. *Bcl-2 protein in non-small cell lung carcinoma.* N Engl J Med 1993; 329: 690.
299. Fontanini G, Vignati S, Bigini D. *Bcl-2 protein: a prognostic factor inversely correlated to p53 in non-small-cell lung cancer.* Br J Cancer 1995; 71: 1003.

300. Apolinario RM, van der Valk P, de Jong JS, et al: Prognostic value of the expression of p53, bcl-2, and bax oncoproteins, and neovascularization in patients with radically resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2456-2466.
301. Higashiyama M, Doi O, Kodama K. bcl-2 oncoprotein in surgically resected non-small-cell lung cancer: Possibly favorable prognostic factor in association with low incidence of distant metastasis. *J Surg Oncol* 1997; 64: 48-54.
302. Jiang SX, Kameya T, Sato Y. Bcl-2 protein expression in lung cancer and close correlation with neuroendocrine differentiation. *Am J Pathol* 1996; 148: 837-846.
303. Xu H-J, Quinlan DC, Davidson AG. Altered retinoblastoma protein expression and prognosis in early-stage non-small-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 695.
304. Minimo C, Bibbo M, Claudio PP. The role of pRb2/p130 protein in diagnosing lung carcinoma on fine needle aspiration biopsies. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 67-70.
305. Dosaka-Akita H, Hu S-X, Fujino M. Altered retinoblastoma protein expression in non-small cell lung cancer: Its synergistic effects with altered ras and p53 protein status on prognosis. *Cancer* 1997; 79: 1329-1337.
306. Kratzke RA, Greatlens TM, Rubins JB. Rb and p16INK4a expression in resected non-small cell lung tumors. *Cancer Res* 1996; 56: 3415-3420.
307. Fong Km, Minna JD: Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Clin Chest Med* 2002; 23: 83-101.
308. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011-2015.
309. Hibi K, Takahashi T, Yamakawa K, et al: Three distinct regions involved in 3p deletion in human lung cancer. *Oncogene* 1992; 7: 445-449.
310. Higashiyama M, Doi O, Kodama K. MDM2 gene amplification and expression in non-small-cell lung cancer: Immunohistochemical expression of its protein is a favourable prognostic marker in patients without p53 protein accumulation. *Br J Cancer* 1997; 75: 1302-1308.
311. Hiyaama K, Hiyaama E, Ishioka S. Telomerase activity in small-cell and non-small-cell lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 895-902.
312. Chen XQ, Stroun M, Magnenat JL. Microsatellite alterations in plasma DNA of small cell lung cancer patients. *Nature Medicine* 1996; 2: 1033-1035.
313. Huncharek M, Kupelnick B, Geschwind JF. Prognostic significance of p53 mutations in non-small cell lung cancer: A meta-analysis of 829 cases from eight published studies. *Cancer Lett* 2000; 153: 219-226.
314. Hung J, Kishimoto Y, Sugio K. Allele-specific chromosome 3p deletions occur at an early stage in the pathogenesis of lung carcinoma. *JAMA* 1995; 273: 558-563.
315. Ahrendt SA, Yang SC, Wu L. Comparison of oncogene mutation detection and telomerase activity for the molecular staging of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1207-1214.
316. Hirata T, Fukuse T, Naiki H. Expression of CD44 variant exon 6 in stage I non-small cell lung carcinoma as a prognostic factor. *Cancer Res* 1998; 58: 1108-1110.
317. Brambilla E, Negoescu A, Gazzeri S. Apoptosis-related factors p53, Bcl2, and Bax in neuroendocrine lung tumors. *Am J Pathol* 1996; 149: 1941-1952.
318. Burke L, Khan M, Freedman A. Allelic deletion analysis of the FHIT gene predicts poor survival in non-small cell lung carcinomas as a prognostic factor. *Cancer Res* 1998; 58: 2533-2536.
319. Chaudhry A, Carrasquillo JA, Avis IL. Phase I and imaging trial of a monoclonal antibody directed against gastrin-releasing peptide in patients with lung cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3395-3399.
320. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF. Early detection of lung cancer: Clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 5-22.
321. Murphy PM: Chemokines and the molecular basis of cancer metastasis. *N Engl J Med* 2000; 345: 833-835.
322. Folkman J. Tumor angiogenesis. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA, eds. The molecular basis of the cancer. Philadelphia: WB Saunders 1995; 206-232.
323. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG: Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64: 327-336.
324. Liotta LA, Kohn EC: Invasion and metastasis. In: Holland D, Frei M. *Cancer medicine* 5th ed. www.BCDecker.com. 1998.
325. Anderson IC, Sugarbaker DJ, Ganju RK. Stromelysin-3 is overexpressed by stromal elements in primary non-small cell lung cancers and regulated by retinoic acid in pulmonary fibroblasts. *Cancer Res* 1995; 55: 4120.
326. Lee JS, Ro JY, Sahin AA. Expression of blood-group antigen A-a favorable prognostic factor in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1084.
327. Miyake M, Taki T, Hitomi S. Correlation of expression of H/Le/Le antigens with survival in patients with carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1992; 327: 14.
328. Matsumoto H, Muramatsu H, Shimotakahara T. Correlation of expression of AABH blood group carbohydrate antigens with metastatic potential in human lung carcinomas. *Cancer* 1993; 72: 75.
329. Dresler CM, Ritter JH, Wick MR. Immunostains for blood group antigens lack prognostic significance in T1 lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 069.
330. Macchiarini P, Fontanini GM, Hardin MJ. Relation of neovascularization to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet* 1992; 3240: 145.
331. Fontanini G, Lucchi M, Vignati S. Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 861.
332. Matsuyama k, Chiba Y, Sasaki M. Tumor angiogenesis as a prognostic marker in operable non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1405.
333. Imoto H, Osaki T, Taga S. Vascular endothelial growth factor expression in non-small-cell lung cancer: prognostic significance in squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1007.
334. Jones P. DNA methylation and cancer. In: Bertino JR, editor-in-chief. *Encyclopaedia of Cancer*, vol. I. San Diego: Academic Press: 1996. p. 501 7.
335. Wolfe AP, Matzke MA. Epigenetics: regulation through repression. *Science* 1999; 286 (5439): 481-486.
336. Nawroz h, Koch W, Anker P, Stroun M, Sidransky D. Microsatellite alterations in serum DNA of head and neck cancer patients. *Nat Med* 1996; 2: 1035-1037.
337. Baylin S, Herman J, Graff J, Vertino P, Issa J. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. *Adv Cancer Res* 1998; 72: 141-196.
338. Antequera F, Bird A. Number of CpG islands and genes in human and mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(24): 11995-11999.
339. Macleod D, Ali R, Bird A. An alternative promoter in the mouse major histocompatibility complex class II I-Abeta gene: implications for the origin of CpG islands. *Mol Cell Biol* 1998; 18(8): 4433-4443.
340. Eng C, Herman J, Baylin S. A bird's eye view of global

- methylation. *Nat Gen* 2000; 24: 101-2.
341. Esteller M, Hamilton S, Burger P, Baylin S, Herman J. Inactivation of the DNA repair gene *O6-Methylguanine-DNA methyltransferase* by promoter hypermethylation is a common event in primary human neoplasia. *Cancer Res* 1999; 59: 793-7.
 342. Kohno R, Kawanishi M, Inazawa Y, Yokota J. Identification of CpG islands hypermethylated in human lung cancer by the arbitrarily primed-PCR method. *Hum Genet* 1998; 102: 258-264.
 343. Toyota M, Issa JP. CpG island methylator phenotype in aging and cancer. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 349-457.
 344. Makos M, Nelkin B, Chazin V, Cavenee W, Brodner G, Baylin S. Regional DNA hypermethylation is associated with 17p allelic loss in neural tumors. *Cancer Res* 1993; 53: 2715-2718.
 345. Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, Michels R, Saccomanno G, Gabrielson E. Aberrant methylation of *p16(INK4a)* is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad Sci US* 1998; 95(20): 11891-11896.
 346. Tang X, Khuri FR, Lee JJ, Kemp BL, Liu D, Hong WK, Mao L. Hypermethylation of the death-associated protein (DAP) kinase promoter and aggressiveness in stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(18): 1511-1516.
 347. Sanchez-Cespedes M, Esteller M, Wu L, Nawroz-Danish H, Yoo G, Koch W. Gene promoter hypermethylation in tumors and serum of head and neck cancer patients. *Cancer Res* 2000; 60: 892-895.
 348. Wong I, Lo Y, Ahang J, Liew C, Ng M, Wong N. Detection of aberrant *p16* methylation in the plasma and serum of liver patients. *Cancer Res* 1999; 59: 71-73.
 349. Sanson M. *Faill remarquable de diathèse cancéreuse*. *Gaz Med de Paris* 2:134,1834. Cita de Papac R: Bone marrow metastasis. *Cancer*1994; 74: 2403-2413.
 350. Ashwort TR. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death. *Aust Med J* 14:146,1896. Cita de Abati A, Liotta LA: Looking forward in diagnostic pathology. *The molecular superhighway*. *Cancer* 1996; 78: 1-3.
 351. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin L, Wittekind C. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86: 2668-2673.
 352. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin L, eds. International Union Against Cancer. *TNM supplement 1993. A commentary on uniform use*. Berlin: Springer ed. 1993.
 353. Nakajima T, Harashima S, Hirata M, Kajitani T. Prognostic and therapeutic value of peritoneal cytology in gastric cancer. *Acta Cytol* 1978; 22: 225-229.
 354. Warshaw AL. Implication of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161: 26-30.
 355. Vassallo B, Caruso E, Beveraggi E, Smith DE: Lavado pleural, valor pronóstico en cancer de pulmón. *Academia Argentina de Cirugía*, 2001.
 356. Maruyama R, Sugio K, Mitsudomi T. Relationship between early recurrence and micrometastases in the lymph nodes of patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 144: 535.
 357. Salerno C, Fritelle S, Niehans G. Detection of occult micrometastases in non-small cell lung carcinoma by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Chest* 1998; 113: 1526.
 358. Pantel K, Izbicki JR, Passlick B. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996; 347: 649.
 359. Cote RJ, Beattie EJ, Chaiwun B. Detection of occult bone marrow micrometastases in patients with operable lung carcinoma. *Ann Surg* 1995; 222, 415.
 360. Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4055-4063.
 361. Shinitzky M. Membrane fluidity in malignancy. *Adversative and recuperative*. *Biochim Biophys Acta* 1984; 738: 251.
 362. Nazakawa I, Iwazumi M. A role of the cancer cell membrane fluidity in the cancer metastases: an ESR study. *Tohoku J Exop Med* 1989; 157: 193.
 363. Iwagaki H y cols. Cell membrane fluidity in K 562 cells and its relation to receptor expression. *Res Commun Mol Pathol. Pharmacol* 1994; 85: 141.
 364. Tarabolelli G. Membrane fluidity affects tumor cell motility invasion and lung colonizing potential. *Int J Cancer* 1989; 44: 707.
 365. Sok M. Cell membrane fluidity and prognosis of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1567.
 366. Sok M. Membrane fluidity characteristics of human lung cancer. *Cancer Lett* 1999; 139: 215.
 367. Chen ZL. Frequency and distribution of occult micrometastases in lymph nodes of patients. *J Natl Cancer* 1993; 85: 493.
 368. Tanaka F. Prognostic significance of polysialic acid expression in resected non-small cell lung cancer. *Cancer Research* 2001; Feb 15, 61:1666.
 369. Rutishauser V. The neural cell adhesion molecule (NCAM) as a regulator of cell-cell interactions. *Science (Washington)*, 1998; 240: 53.
 370. Scheidegger EP. *In vitro* and *in vivo* growth of clonal sublines of human small cell lung carcinoma is modulated by polysialic acid of the neural cell adhesion molecule. *Lab Invest* 1994; 70: 95.
 371. Kibelaar RE. Expression of the embryonal neural cell adhesion molecule NCAM in lung carcinoma: diagnostic usefulness of monoclonal antibody 735 for the distinction between small cell lung carcinoma and non-small cell lung cancer. *J Pathol* 1989; 159: 23.
 372. Kwa. The prognosis value of NCAM, p 53 and cyclin D1 in resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1996; 14: 207.
 373. Vassallo BC. Pleuroscopia. *Nuestra experiencia*. *Rev Argent Cirug* 1989; 57: 222.
 374. E. Caruso ES. Videotoroscopia y Pleuroscopia. *Análisis del real alcance de cada método* *Rev Argent Cirug* 1995; 68 (6): 232-239.
 375. Lewis RL. Video-assisted thoracic surgical resection of malignant lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992b; 104: 1679.
 376. Landreneau RJ. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: Useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 554.
 377. Silvestri AG. The nominative staging of non-small cell lung cancer. The guidelines. *Chest* 2003; 123: 1475-1565 (Guidelines-Chest).

LAMINAS

SISTEMA DE ESTADIFICACION CLINICA PARA CANCER DE PULMON (AJCC) (Fig. 8-12)

Clinical Staging System for carcinoma of the lung. The American Joint Committee for Cancer staging and end results reporting. Sep. 1973 pag. 13-17

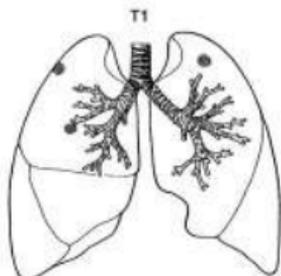


FIGURA 8

Tumor solitario ≤ 3 cm rodeado por pulmón o pleura visceral y sin evidencia de invasión proximal a un bronquio lobar en la broncoscopia

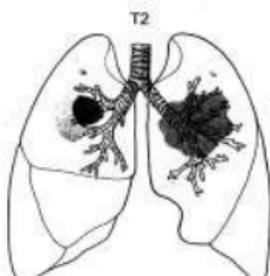


FIGURA 9

Tumor primario ≤ 3 cm (1^a) o tumor de cualquier tamaño con atelectasia o neumonitis obstructiva (1b). En la broncoscopia la extensión proximal del tumor debe estar como mínimo 2 cm distal a la carina. La atelectasia o neumonitis obstructiva debe comprometer menos de un pulmón y no debe haber derrame pleural

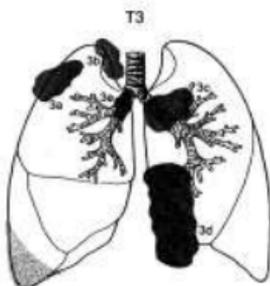


FIGURA 10

Tumor primario de cualquier tamaño con extensión directa a estructuras adyacentes tales como: pared torácica (3a), mediastino (3b) con invasión directa de aorta, arteria pulmonar o venas, nervios recurrente o frénico (3c). T3 incluye: tumor demostrable broncoscopicamente a menos de 2 cm de la carina (3e) y cualquier tumor asociado con derrame pleural (3f) o con atelectasia o neumonitis obstructiva de todo un pulmón

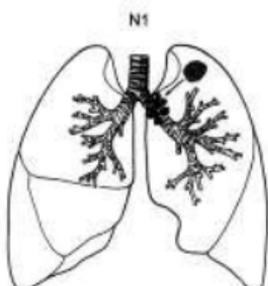


FIGURA 11

Diseminación a ganglios hilares ipsilaterales

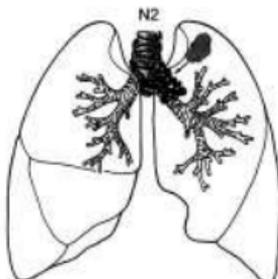
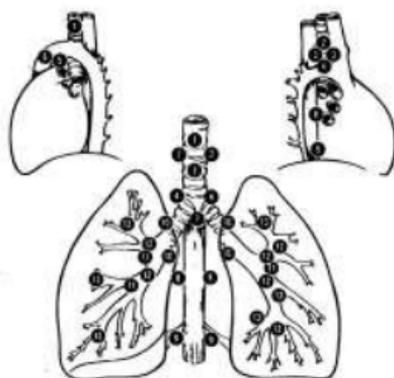


FIGURA 12

Diseminación a ganglios mediastinales

**Ganglios N₁**

- Mediastinales superiores
- 1. Mediastinales altos
- 2. Paratraqueales superiores
- 3. Pre y retro traqueales
- 4. Paratraqueales inferiores
- Aórticos
- 5. Ventana aorto pulmonar
- 6. Para aórticos
- Mediastinales inferiores
- 7. Subcarinales
- 8. Para esofágicos
- 9. Ligamento triangular

Ganglios N₂

- 10. Hiliares
- 11. Interlobares
- 12. Lobares
- 13. Segmentarios

FIGURA 13

AJCC: Clasificación de los ganglios linfáticos pulmonares

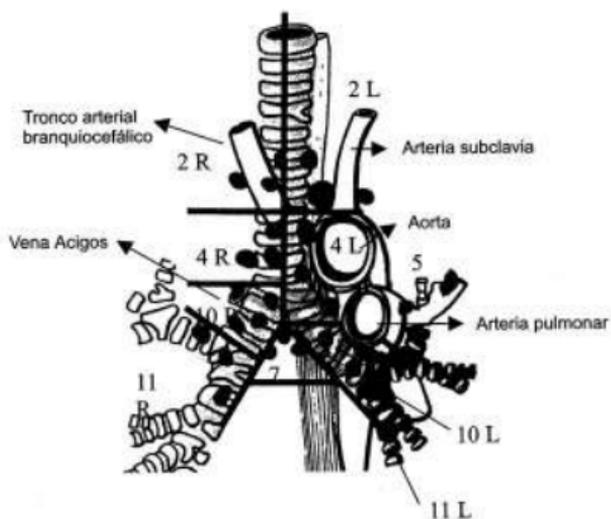


FIGURA 14

ATS: Mapa de los ganglios pulmonares regionales

NUEVO SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIFICACION (Fig. 16-19)

Adaptado de Mountain CF: *A new international staging system for lung cancer.*

(*Chest* 89 (suppl): 225S-233S, 1986)29

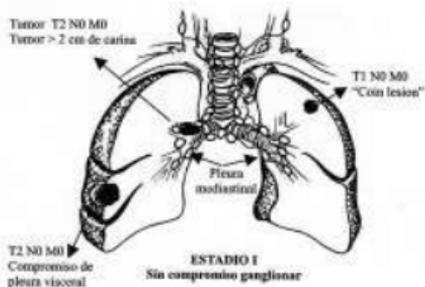


FIGURA 16

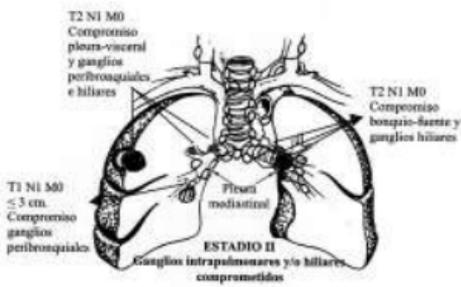


FIGURA 17

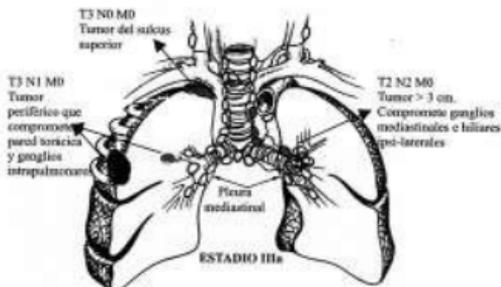


FIGURA 18

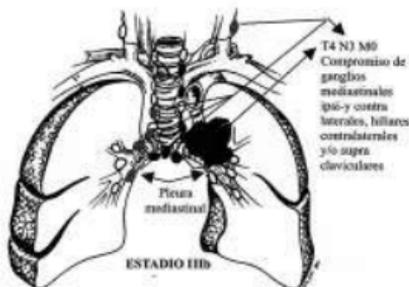


FIGURA 19

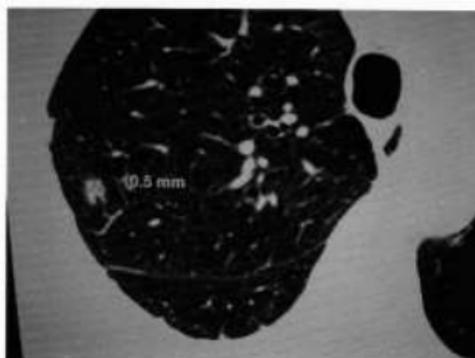


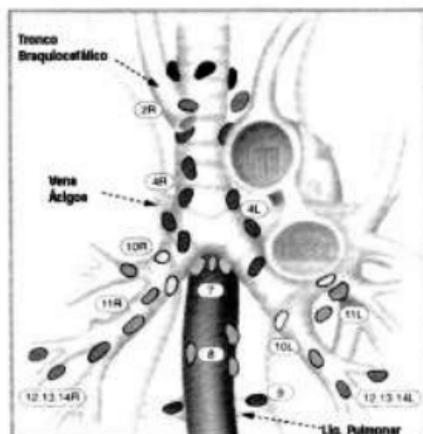
FIGURA 20

TC que muestra un cáncer de pulmón en lóbulo inferior derecho menor de 3 cm: (T₁, N₀, M₀) E₀



FIGURA 21

TC helicoidal con técnica 3D. Tumor en lóbulo superior izquierdo: (T₁, N₀, M₀) E₀



Ganglios Mediastinales Superiores

- 1 Mediastinales Altos
 - 2 Paratraqueales altos
 - 3 Prevasculars y Retrotraqueales
 - 4 Paratraqueales bajos (incluyen ganglios de la v. ácigos)
- N2 = ipsilateral
N3 = contralateral o supraclavicular

Ganglios Aórticos

- 5 Subaórticos (ventana aorto-pulmonar)
- 6 Paraaórticos (aorta ascendente y n. frénico)

Ganglios Mediastinales Inferiores

- 7 Subcarinales
- 8 Parasofrágicos (por debajo de la carina)
- 9 Ligamento Pulmonar

Ganglios N1

- 10 Hilares
- 11 Interlobares
- 12 Lobares
- 13 Segmentarios
- 14 Subsegmentarios

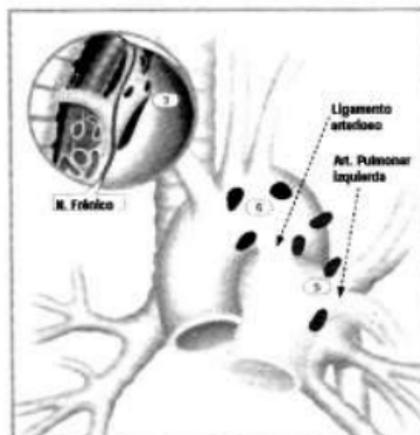


FIGURA 27

Estaciones de los ganglios linfáticos regionales para estadificación del cáncer pulmonar.
(Adaptado de Mountain y Dresler: *Regional lymph node classification for lung cancer staging*.
Chest 1997; 111: 1718-23)¹⁹

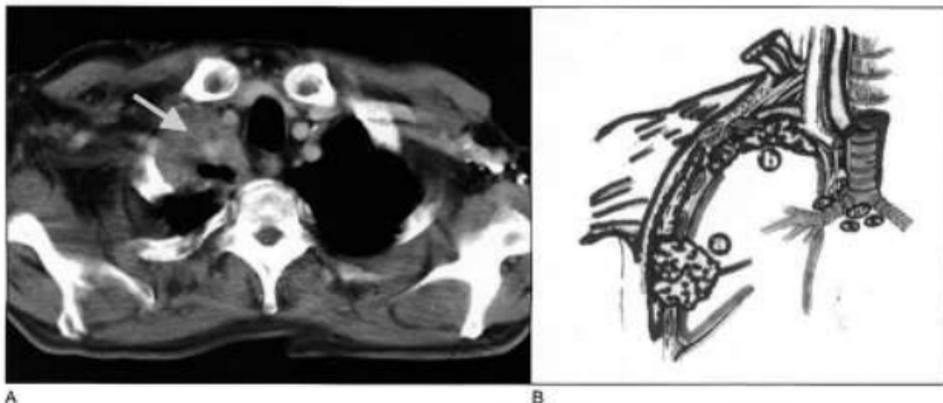


FIGURA 35

A. TC que muestra tumor de Pancoast
 B. Imagen mostrando tumor de Pancoast y tumor con invasión de pared torácica (T3)

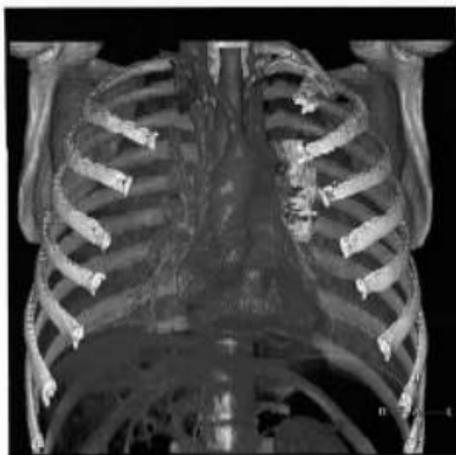


FIGURA 38

TC helicoidal: reconstrucción 3D. Cáncer de pulmón
 hilar izquierdo con compromiso de la pleura mediastinal.



FIGURA 39

TC helicoidal: reconstrucción 3D. Cáncer de pulmón
 de lóbulo inferior izquierdo con invasión pericárdica.

MEDIASTINOSCOPIA TRANSCERVICAL (Fig. 48-53)



FIGURA 48



FIGURA 49

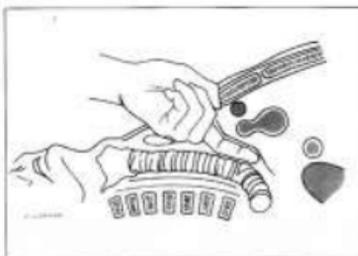


FIGURA 50



FIGURA 51

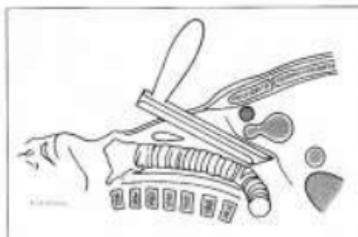


FIGURA 52

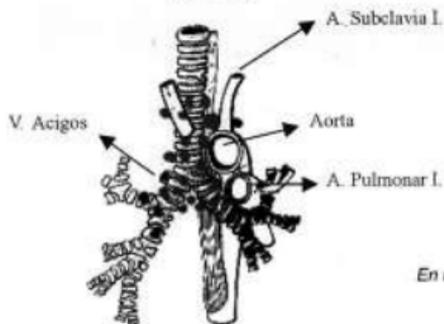


FIGURA 53

En rojo se muestran los grupos ganglionares que pueden ser identificados en la mediastinoscopia

MEDIASTINOSCOPIA CERVICAL EXTENDIDA (Fig. 54-55)

(Ginsberg JR y cols. *J. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe*) *Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 673-8)

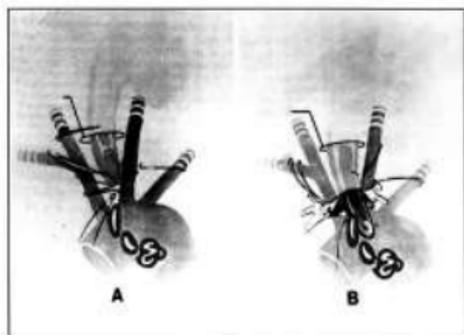


FIGURA 54

A. Palpación digital del triángulo innominado.
B. Palpación del área para-aórtica

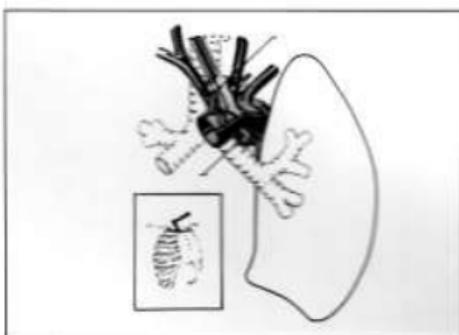
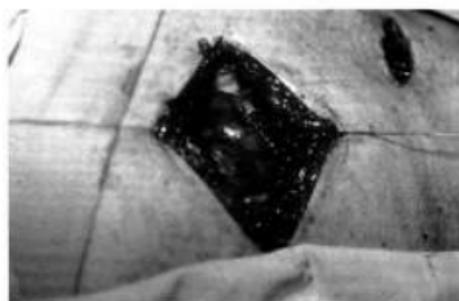


FIGURA 55

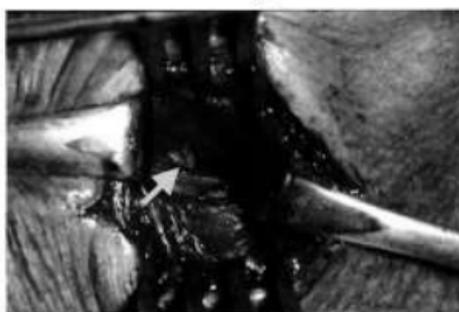
Inspección y biopsia del área para y sub-aórtica



A



B



C

FIGURA 57

Mediastinotomía anterior izq complementando la mediastinoscopia para investigar ganglios del grupo 5.
A. Exposición del segundo cartilago costal
B. Cartilago resecado
C. Disección extrapleurales de ganglio hilar (flecha)



FIGURA 61
*Pieza de neumonectomía derecha con linfadenectomía
mediastinal superior. (flecha)*

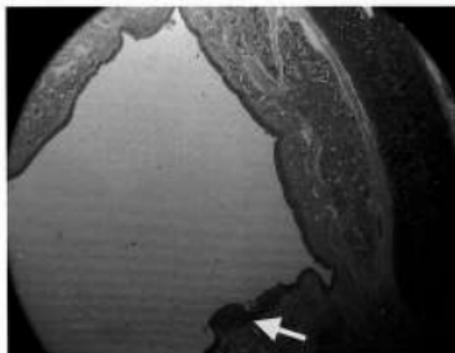


FIGURA 62
*Imágenes correspondientes a focos microtumoriales intrapiteliales en el margen de
sección bronquial, en áreas infiltrando el corion.*



A



B



C

FIGURA 67

Paciente con cáncer de pulmón en lóbulo superior derecho. A y B muestran la TAC y su correlación con PET (fusión de imágenes TAC-PET). C muestra la existencia de adenopatías metastásicas corroboradas por mediastinoscopia. Se constató estadio IIIA.



A



B

FIGURA 68

Imágenes de PET correspondientes a un paciente portador de cáncer pulmonar sin síntomas sistémicos. A. Metástasis en vértebra lumbar. B. Metástasis hepática

TECNICA DEL LAVADO PLEURAL INTRAOPERATORIO (Fig. 71-74)



FIGURA 71



FIGURA 72



FIGURA 73

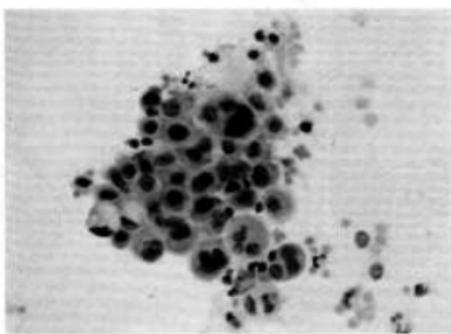


FIGURA 74

Colgajo de células neoplásicas en el lavado pleural

DRENAJE LINFÁTICO DEL SISTEMA BRONQUIAL SEGÚN ESTUDIOS LINFOCENTELLOGRAFICOS
CON GALIO-67 DE HATA Y COLS. (Fig. 77-82)

(Exaldo de Maasen W. Accuracy of mediastinoscopy. International Trends in general thoracic surgery. Vol. 1. Chapt 3, pag. 42-53, Edil. Saunders WB; 1985)



FIGURA 77

Drenaje linfático del lóbulo superior derecho

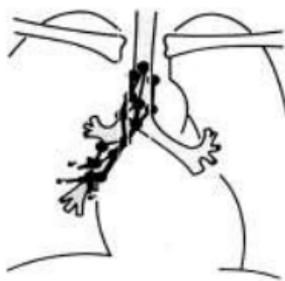


FIGURA 78

Drenaje linfático del lóbulo medio

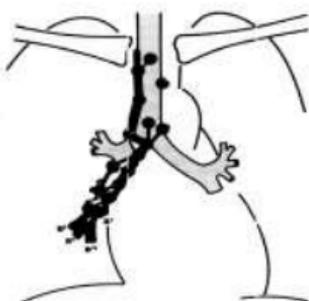


FIGURA 79

Drenaje linfático del lóbulo inferior derecho, segmento 7-10

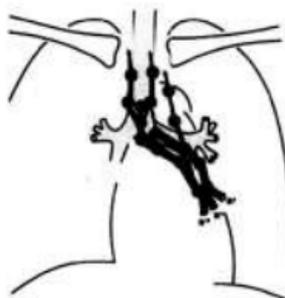


FIGURA 80

Drenaje linfático de los segmentos izquierdos 1-3

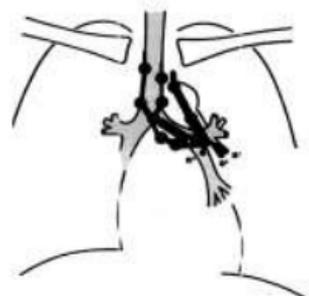


FIGURA 81

Drenaje linfático de los segmentos izquierdos 4, 5 y 6

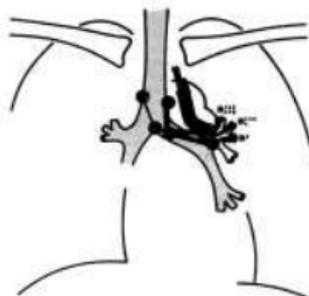


FIGURA 82

Drenaje linfático de los segmentos izquierdos 8 y 10

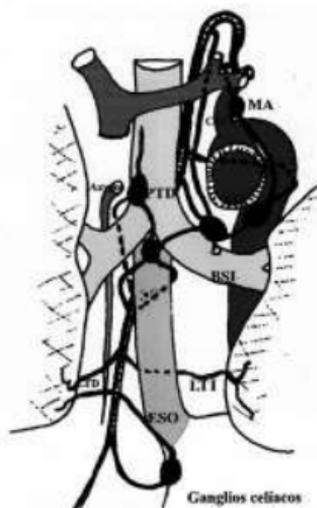


FIGURA 83

Vasos linfáticos pulmonares. Conexiones con el conducto torácico: PTB paratraqueales derecho (4R); BSI bronquial superior izquierdo (4L); CRI cadena recurrente izquierdas; AO aortico (grupo 5); MA mediastinal anterior (grupo 6); LTD ligamento triangular derecho (grupo 9); CS subcarinales (grupo 7); ESO esófago.

Los números entre paréntesis hacer referencia a la clasificación de los grupos ganglionares del Nuevo Sistema Internacional de Estadificación (1997). (Extraído de Marc Riquet y cols. Thoracic duct tributaries from intrathoracic organs. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 892-9)



FIGURA 88

Evaluación pleuroscópica de derrame pleural en un paciente sospechado de cáncer pulmonar. En la imagen endoscópica se muestra la toma biopsia pleural

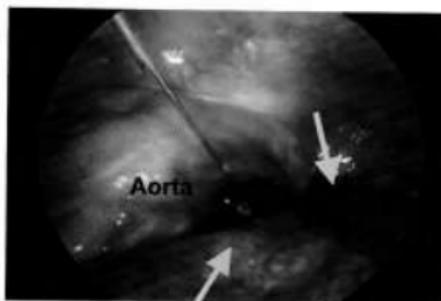


FIGURA 89
*Punción-biopsia transtoracoscópica de adenopatías
metastásicas en la ventana aorto pulmonar
(Grupo 5)*