



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

**ANÁLISIS DE LA UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA  
COMPUTARIZADA VOLUMÉTRICA DE TÓRAX EN LA  
EVALUACIÓN DE OPERABILIDAD DE PACIENTES  
CON CÁNCER DE PULMÓN**

**TESIS DOCTORAL**

**LUCÍA FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ**

**2017**



**FRANCISCO GARCÍA RÍO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y JEFE DE SECCIÓN DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ Y MARÍA ISABEL TORRES SÁNCHEZ, JEFE DE SECCIÓN DE RADIODIAGNÓSTICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ**

**CERTIFICAN:**

Que Doña **Lucía Fernández Rodríguez** ha realizado bajo nuestra dirección el proyecto de investigación “**Análisis de la utilidad de la tomografía computarizada volumétrica de tórax en la evaluación de operabilidad de pacientes con cáncer de pulmón**”, con el que pretende optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser aceptado para su presentación y defensa.

Fdo. Francisco García Río

Fdo. María Isabel Torres Sánchez

***A cuantos me han enseñado.  
Y especialmente, a los que me habeis transmitido ilusión por aprender.***

## AGRADECIMIENTOS

-A la Dra. María Isabel Torres Sánchez, maestra y ejemplo de vocación por nuestra profesión, por haberme marcado el camino y seguir caminándolo a mi lado.

-Al Profesor Dr. Francisco García Río, un modelo en el ámbito profesional y personal. Sin su enorme generosidad, sus ideas y su dedicación nada hubiese sido posible.

-Al Dr. Jeffrey R. Galvin y la Dra. Tery Franks, que me acogieron en mi estancia internacional, me regalaron su tiempo y sus conocimientos y me ampliaron perspectivas.

-Al Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario La Paz, por abrirme sus puertas, proporcionarme una formación y una plataforma de trabajo y de proyectos.

-Al Servicio de Neumología del HULP, en especial a la Dra. Delia Romera, la Dra. Elisabet Martínez, la Dra. Raquel Casitas, el Dr. Raúl Galera, por su contribución en la recogida de datos y elaboración de este trabajo.

-Al Dr. Joaquín García Girón del Servicio de Cirugía Torácica del HULP, quien nos facilitó el material con el que iniciar este proyecto.

-A los participantes de este trabajo, los pacientes, que aportan cada día sentido a nuestra profesión.

-A mis amigas médicas, con las que he compartido años de formación, las que han estado y están presentes en mi día a día y con las que deseo seguir creciendo.

-A Antonio V., Lourdes, Antonio A. y Ángela Fernández Rodríguez, por todo lo que me han transmitido en la vida, por su confianza, y apoyo incondicional.

## **SUMMARY**

**BACKGROUND.** The aims of the study were to assess the accuracy of volumetric computed tomography (CT) to predict postoperative lung function in patients with lung cancer in relation to anatomic segments counting (ASC) and perfusion scintigraphy (PS), to compare the three methods for operability decision making, and to generate specific predictive equations for each functional parameter.

**METHODS.** 114 patients with lung cancer considered candidates for lung resection were selected. Lung function testing were performed before and 3-4 months after lung resection. Thoracic CTs performed for staging were analyzed with volumetric software to determine absolute and relative volumes of both lungs and their thirds. Predicted postoperative function was calculated by the ASC, PS and volumetric CT.

**RESULTS.** Volumetric CT achieves a better relationship, reliability and agreement with measured postoperative lung function than ASC or PS. While ASC and PS induce false negatives or positives in the determination of operability, volumetric CT matches with decisions made according to measured postoperative values. Specific regression equations are provided for each postoperative parameter, which were validated in another independent cohort of 43 patients.

**CONCLUSIONS.** Volumetric CT is a very reliable and accurate method to predict postoperative lung function in patients undergoing lung resection that provides better

accuracy than conventional procedures. Since lung CT is systematically performed in the staging of patients with suspected lung cancer, its volumetric analysis might simultaneously provide the information required to evaluate operability.

## RESUMEN

Los objetivos del estudio han sido evaluar la precisión de la tomografía computarizada volumétrica (TC) para predecir función pulmonar postoperatoria en pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía curativa de resección comparándola con la precisión del conteo anatómico por segmentos y la gammagrafía de perfusión. Se han comparado los tres métodos con el objetivo de establecer decisiones de operabilidad y generar ecuaciones específicas de predicción para cada parámetro funcional.

**MÉTODOS.** Se seleccionaron 114 pacientes con cáncer de pulmón considerados candidatos a cirugía. Se les realizaron pruebas de función pulmonar antes y 3-4 meses después de la cirugía. Las TC torácicas efectuadas para el estadiaje del cáncer de pulmón fueron analizadas con un *software* volumétrico para determinar los volúmenes absolutos y relativos de cada pulmón individualmente y tras su segmentación por tercios. La función pulmonar postoperatoria fue calculada mediante los tres métodos mencionados: conteo anatómico por segmentos, gammagrafía de perfusión y TC volumétrica.

**RESULTADOS.** La TC volumétrica alcanza mejor relación y concordancia con las medidas de función pulmonar postoperatorias que los métodos clásicos del conteo anatómico por segmentos o la gammagrafía de perfusión. Mientras que el conteo por segmentos y la gammagrafía de perfusión inducen falsos negativos o positivos en la determinación de la operabilidad, los valores obtenidos con TC volumétrica

concuerdan con gran precisión con los valores reales postoperatorios, seleccionando con mayor fiabilidad a los pacientes. En este estudio se proporcionan ecuaciones de regresión específicas para cada parámetro de función pulmonar postoperatoria, las cuales han sido validadas en una cohorte independiente de 43 pacientes.

CONCLUSIONES. La TC volumétrica es un método muy fiable y preciso para predecir función pulmonar postoperatoria en pacientes candidatos a cirugía curativa de resección pulmonar, siendo más exacto que los métodos tradicionales. Debido a que la TC torácica se realiza de forma sistemática en todo paciente con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón para su estadiaje, el análisis volumétrico simultáneo puede proporcionar la información necesaria para evaluar operabilidad.



# INDICE DE CONTENIDOS

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
	<b>1. Aproximación al cáncer de pulmón.....</b>	<b>3</b>
	1.1. Epidemiología: prevalencia y mortalidad.....	3
	1.2 Factores de riesgo.....	4
	1.3 Clasificación .....	7
	1.4 Enfoque terapéutico .....	12
	1.4.1 Carcinoma de célula no pequeña .....	12
	1.4.2 Carcinoma de células pequeñas .....	15
	<b>2. Papel de las pruebas de imagen en la evaluación del paciente con</b>	
	<b>cáncer de pulmón .....</b>	<b>17</b>
	2.1 Cribado .....	17
	2.2 Diagnóstico .....	23
	2.2.1 Sospecha diagnóstica .....	23
	2.2.2 Obtención de muestras citológicas o histológicas .....	30
	2.3 Estadificación .....	35
	2.4 Importancia de la imagen en la valoración de la respuesta al	
	tratamiento del cáncer de pulmón .....	43
	<b>3. Evaluación de la operabilidad .....</b>	<b>59</b>
	3.1 Objetivos e indicación de la cirugía .....	59
	3.2 Determinaciones funcionales de operabilidad .....	64
	3.2.1 Espirometría .....	65
	3.2.2 Capacidad de difusión del monóxido de carbono .....	65
	3.2.3 Prueba de ejercicio .....	66
	3.2.4 Otras pruebas .....	69
	3.3 Algoritmos de valoración preoperatoria de operabilidad .....	71
	3.4 La predicción de los valores postoperatorios .....	74
	3.4.1 Los procedimientos clásicos .....	74
	3.4.2 Procedimientos alternativos .....	79
	3.4.3 Tomografía computarizada de cuantificación .....	83
<b>II.</b>	<b>HIPOTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>91</b>
	1 Hipótesis .....	93
	2. Objetivos .....	94
<b>III.</b>	<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>95</b>
	1. Sujetos del estudio .....	97
	2. Diseño .....	99
	3. Determinaciones .....	101
	4. Variables .....	113
	5. Análisis estadístico .....	114

<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>117</b>
1. Características generales .....	119
2. Relación entre la función postoperatoria real y la predicha por los tres métodos evaluados.....	125
3. Precisión en la estimación de la función pulmonar postoperatoria por los tres métodos evaluados .....	126
4. Concordancia entre la función pulmonar postoperatoria real y la estimada por los tres métodos evaluados .....	127
5. Impacto de los distintos procedimientos de predicción de la función pulmonar postoperatoria en la decisión de operabilidad.....	139
6. Generación de ecuaciones de predicción mediante tomografía computarizada .....	144
6.1 Desarrollo de ecuaciones de predicción específicas .....	144
6.2 Validación de las ecuaciones de regresión .....	146
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>157</b>
1. Discusión del método .....	159
2. Discusión de los resultados .....	179
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>217</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>223</b>
<b>VIII. CLAVE DE LAS ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS .....</b>	<b>259</b>
<b>IX. APÉNDICE .....</b>	<b>267</b>

# **I. INTRODUCCIÓN**



## **1. APROXIMACIÓN AL CÁNCER DE PULMÓN**

### **1.1. EPIDEMIOLOGÍA: PREVALENCIA Y MORTALIDAD**

El cáncer de pulmón es un problema socio-sanitario mundial debido a su elevada frecuencia y a su mortalidad. Representa la principal causa de pérdida de años de vida por cáncer y es el tumor de mayor impacto económico. En 2016, la Sociedad Americana del Cáncer ha predicho que en Estados Unidos (EE. UU.) se producirían alrededor de 224.390 nuevos casos de cáncer de pulmón diagnosticados y aproximadamente 158.080 muertes asociadas al mismo (1).

En comparación con otros tipos de cáncer que han aumentado significativamente su supervivencia en las últimas 3 décadas, la del cáncer de pulmón permanece a la cola junto con la del cáncer de páncreas, siendo su supervivencia a los 5 años de aproximadamente el 13% en Europa (2) y del 16% en los Estados Unidos (1). Las razones son múltiples e incluyen la ausencia de pruebas de cribado efectivas, el estadio avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico (65% de los pacientes debutan con enfermedad localmente avanzada o metastásica) (3), desigualdades socioeconómicas en el acceso a los sistemas sanitarios y el reto constante para obtener diagnósticos anatómo-patológicos precisos. De hecho, la supervivencia media del cáncer de pulmón en enfermedad avanzada con regímenes de quimioterapia convencional no ha variado en los últimos 20 años y se mantiene en aproximadamente un 12%.

El cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte neoplásica en varones y la cuarta en mujeres (resultando el primero el cáncer de mama) con una tendencia creciente. Así, en EE. UU. ya constituye la primera causa de muerte por cáncer en el

sexo femenino. La causa de este ascenso, es la más tardía incorporación de la mujer al consumo de tabaco.

Tras múltiples estudios, no se ha encontrado asociación entre el sexo y el riesgo de cáncer de pulmón. Con una similar exposición al tabaco, el riesgo relativo para hombres y mujeres es el mismo (4). De todas formas, sí que parece existir un diferente comportamiento biológico del tumor en ambos sexos debido a factores genéticos, biológicos y hormonales, lo que condiciona que, por ejemplo, en las mujeres sea más común el adenocarcinoma de crecimiento lepidico que el escamoso (5).

Su expresión varía en las diferentes etnias, habiéndose demostrado mayores tasas de incidencia y mortalidad en afroamericanos, aparentemente por un mayor consumo de tabaco (6), aunque con probables factores sobreañadidos aún no del todo esclarecidos.

## 1.2 FACTORES DE RIESGO

### 1.2.1 Adquiridos

- Tabaco. Con diferencia, es el principal factor de riesgo para padecer todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón. El humo del tabaco contiene alrededor de 4000 sustancias químicas, de las cuales aproximadamente 60 son carcinógenas. El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón aumenta en función de la cantidad de cigarrillos fumados cada día, ya que la dosis de cancerígenos es acumulativa.

Tradicionalmente, el carcinoma epidermoide y el microcítico eran los subtipos más relacionados con el consumo de tabaco. Sin embargo, en las últimas décadas ha habido un notable incremento en el número de adenocarcinomas. Un hecho explicado por la evolución en los componentes de los cigarrillos, actualmente con una mayor

cantidad de nitrosaminas y nitratos, que son postulados como factores inductores de este subtipo de tumor (7).

En los últimos 20 años, se ha documentado repetidamente que el tabaquismo pasivo causa cáncer de pulmón. La asociación causal del tabaquismo involuntario con el cáncer de pulmón es biológicamente plausible, por la presencia de carcinógenos con demostrada actividad genotóxica en el humo secundario del cigarrillo (8).

- Contaminación atmosférica y urbana. La exposición a partículas como el dióxido de sulfuro (producido por los humos de los coches y calefacciones) o las partículas de alquitrán o brea (presentes en el pavimento de las calles) también aumentan la incidencia del cáncer de pulmón (9).

- Radón, asbesto, arsénico sílice. Todos ellos son factores de riesgo conocidos. El radón (gas radiactivo producido al descomponerse el uranio y que se ha demostrado que se encuentra en el ambiente doméstico) emite partículas alfa que causan mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN) (10).

- Dieta y actividad física. La evidencia sostiene que el consumo de frutas y de verduras (en estas últimas la evidencia es algo menor) y la actividad física se relacionan de forma inversamente proporcional con el riesgo de cáncer. Sin embargo, los constituyentes específicos o los mecanismos biológicos que aportan protección aún no son bien conocidos (11).

### **1.2.2 Factores genéticos**

Existe una susceptibilidad genética para desarrollar esta enfermedad, que puede presentarse en líneas celulares germinales y ser transmitida hereditariamente (por mutaciones en el p53, RB o RB1) o puede aparecer *de novo* por mutaciones esporádicas.

- Herencia y susceptibilidad genética. Aparte de las alteraciones en las líneas celulares germinales, existen variantes alélicas de varios genes que se asocian con una mayor susceptibilidad al cáncer de pulmón. Dichos genes codifican para proteínas implicadas en el metabolismo de los carcinógenos del tabaco (como la citocromo P450) o son responsables de la reparación de los daños en el ADN. Del mismo modo, determinados polimorfismos del ADN también crean predisposición a este tipo de tumor, siendo los más estudiados los que afectan a las regiones cromosómicas 5p15.33, 6q21 y 15q24-25 (12).

- Inestabilidad genómica. Los mecanismos de inestabilidad genómica incluyen cambios genéticos y epigenéticos en el ADN. Los tumores muestran mutaciones adquiridas y amplificaciones, que provocan la pérdida de control del crecimiento o de la apoptosis celular, de la reparación del ADN o de su replicación. Las mutaciones afectan por tanto a protooncogenes, genes supresores y genes reparadores. La familia del ErbB (EGFR/HER1,2,3,4), el protooncogén c-MET, mutaciones en la GTPasa K-Ras son sólo algunas de las más conocidas e implicadas en el origen del cáncer de pulmón (13).

### 1.2.3 Otros

El riesgo de padecer un segundo cáncer de pulmón está aumentado en un paciente que ya lo haya sufrido previamente. Los antecedentes personales de enfermedades respiratorias, como la fibrosis pulmonar (idiopática o secundaria) o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), son factores de riesgo conocidos. También las infecciones juegan un papel etiológico importante, siendo la tuberculosis, el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus del papiloma humano los agentes con mayor evidencia (10).



### 1.3 CLASIFICACIÓN

El diagnóstico del cáncer de pulmón se basa en la clasificación patológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuesta en 1967 y revisada en 2004. Además, recientemente, la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS), han establecido una nueva clasificación para el adenocarcinoma (14). En la misma, se incluye por primera vez una estratificación diagnóstica basada en pequeñas muestras no quirúrgicas aplicable a todos los tumores, no sólo a los adenocarcinomas. En los últimos años, importantes avances en el tratamiento del carcinoma de célula no pequeña han convertido en crucial la diferenciación entre adenocarcinoma, carcinoma de célula escamosa y otros tipos histológicos. Al presentarse la enfermedad en la mayoría de casos en fase avanzada irresecable, con mucha frecuencia esta diferenciación se debe realizar utilizando biopsias pequeñas y muestras citológicas, con las dificultades que ello supone, lo que ha obligado a un esfuerzo por desarrollar técnicas de apoyo al análisis morfológico tradicional, especialmente la inmunohistoquímica. Además, en un mismo tipo tumoral, se han detectado alteraciones genéticas con importantes implicaciones terapéuticas, con lo que no sólo ha cobrado importancia diferenciar el tipo de carcinoma de célula no pequeña, sino también realizar el análisis genético del tumor.

El cáncer de pulmón se ha dividido tradicionalmente en carcinoma de células no pequeñas (CPCNP o NSCC) y carcinoma de células pequeñas (CPCP o SCLC), representando el primero el 80% de los casos y clasificándose en varios subtipos (principalmente, adenocarcinoma, escamoso y de células grandes). El carcinoma de

células pequeñas supone el restante 20%, agrupándose con otros tumores que muestran diferenciación neuroendocrina. A continuación, se comentan brevemente los principales subtipos de cáncer de pulmón (tabla 1).

- **Adenocarcinoma.** Es el tipo celular más frecuente, que supone el 40% de los cánceres de pulmón y el 60% de los de célula no pequeña (15). Se trata de un tipo de neoplasia epitelial maligna que surge en el epitelio bronquiolar o alveolar, y se caracteriza por diferenciación glandular y/o producción de mucina. Las metástasis precoces son más frecuentes que en el carcinoma de células escamosas. Aproximadamente, el 75% se originan en la periferia del pulmón, asociándose a menudo con fibrosis pulmonar preexistente, y es más común en los lóbulos superiores. En la tomografía computarizada (TC) de alta resolución se suele presentar como un nódulo solitario redondo o lobulado, que puede tener bordes espiculados y márgenes irregulares por la fibrosis pulmonar asociada, y característicamente muestra broncograma aéreo dentro del nódulo.

**Tabla 1.** Clasificación morfológica del cáncer de pulmón propuesta por la Organización Mundial de la Salud (16)

Adenocarcinoma
Adenocarcinoma de crecimiento lepidico
Adenocarcinoma acinar
Adenocarcinoma papilar
Adenocarcinoma micropapilar
Adenocarcinoma sólido
Adenocarcinoma mucinoso invasivo
Adenocarcinoma coloide
Adenocarcinoma fetal
Adenocarcinoma entérico
Adenocarcinoma mínimamente invasivo
Carcinoma de célula escamosa
Tumores neuroendocrinos
Tumor carcinoide
Carcinoide típico
Carcinoide atípico
Carcinoma de célula pequeña
Carcinoma neuroendocrino de células grandes
Carcinoma de células grandes
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma pleomórfico
Carcinoma de células fusiformes
Carcinoma de células gigantes
Carcinosarcoma
Blastoma pulmonar
Otros carcinomas incluidos los carcinomas no clasificables
Carcinomas de glándula salival
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma adenoideo quístico
Carcinoma epitelial-mioepitelial
Tumores mesenquimales, tumores linfocitarios, tumores de origen ectópico y tumores metastásicos.

La nueva clasificación del adenocarcinoma publicada en 2011 diferencia estos tumores en función del grado de invasión (lesiones preinvasivas, mínimamente invasivas, invasivas y variantes) y las subclasifica en función de patrón de crecimiento (de predominio lepidico, acinar, papilar, micropapilar y sólido) (14).

- **Carcinoma de célula escamosa.** Representa el 20% de los cánceres de pulmón (15), con una progresiva disminución de su incidencia por cambios en el hábito tabáquico y

## *Introducción*

---

componentes de los cigarrillos. Histológicamente, se caracteriza por mostrar queratinización, formación de perlas y/o puentes intercelulares, todo ello en cantidad variable según el grado de diferenciación. Con frecuencia, surge en los bronquios principales, lobares o segmentarios, donde el crecimiento tumoral da lugar a la obstrucción de la luz bronquial, la infiltración de su pared y la invasión del pulmón o vasos adyacentes. Este tumor tiende a producir síntomas de forma precoz por su localización proximal y endobronquial. Las metástasis precoces son poco frecuentes y su supervivencia es significativamente mejor que la del adenocarcinoma. Es habitual que se muestre como una masa endobronquial polipoidea, una obstrucción bronquial, o una masa hilar. La atelectasia, la consolidación, la impactación mucoide y las bronquiectasias son hallazgos radiológicos comunes que reflejan la presencia de obstrucción bronquial. La necrosis central y la cavitación son más frecuentes que en otros tipos celulares.

- **Carcinoma de células grandes.** Corresponde a una minoría de carcinomas de célula no pequeña que carecen de diferenciación escamosa o adenomatosa. Morfológicamente, se superpone con otros tipos celulares, lo que hace necesario recurrir a técnicas auxiliares como la inmunohistoquímica para su correcta clasificación. Supone un 3% de los cánceres de pulmón (15) y tiende a presentarse como una masa periférica de gran tamaño con características radiológicas, ultraestructura histológica y supervivencia similares al adenocarcinoma. Está estrechamente asociado al tabaco y metastatiza precozmente.

- **Carcinoma adenoescamoso.** Comparte características histológicas tanto del adenocarcinoma como del carcinoma de células escamosas. Se presenta, por lo general, como una masa en la periferia del pulmón y resulta indistinguible del

adenocarcinoma o del carcinoma de células grandes. Las metástasis son frecuentes, por lo que son tumores agresivos y de mal pronóstico.

- **Tumores neuroendocrinos.** Son originados en las células neuroendocrinas de la pared bronquial y se caracterizan por contener gránulos secretores y producir péptidos activos. Este grupo incluye al carcinoide típico, atípico, carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma de células pequeñas. Estos tumores reflejan una variedad de anomalías que oscilan desde el típico tumor carcinoide (tumor maligno de bajo grado pero buen pronóstico, alcanzando el 90% de supervivencia si el paciente es candidato a cirugía), a la variante atípica (agresiva y de peor pronóstico) o al carcinoma de células pequeñas.

- **Carcinoma de célula pequeña.** Representa algo más del 10% de las neoplasias pulmonares (15). Está fuertemente asociado con el tabaco, es causa común de síndromes paraneoplásicos y tiene muy mal pronóstico por su gran agresividad. Se presenta en la mayoría de los casos con metástasis en el momento del diagnóstico (más de un 90% de los casos), por lo que generalmente no se considera susceptible de tratamiento quirúrgico. Está constituido por células pequeñas, parecidas en tamaño a los linfocitos, con citoplasma escaso y cromatina finamente granular.

### 1.4 ENFOQUE TERAPÉUTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN

Las opciones disponibles para el tratamiento del cáncer de pulmón varían en función del tipo de tumor y de su extensión.

#### 1.4.1 Carcinoma de célula no pequeña

Como se ha mencionado, representa el 80-85% de los cánceres de pulmón y el objetivo de su tratamiento depende de la extensión. En los pacientes en estadios I a III, el objetivo es la curación (en el estadio I y II mediante resección quirúrgica y quimioterapia adyuvante en pacientes seleccionados y en el estadio III mediante la quimio-radioterapia concurrente). En el estadio IV, el objetivo será paliar los síntomas y prolongar la supervivencia.

- Estadios I/II. Únicamente el 25% de los pacientes se encuentran en esta situación en el momento del diagnóstico y su objetivo es la curación, la cual se consigue en un 60-80% de los pacientes en estadio I y en un 40-50% de los pacientes en estadio II. La principal modalidad curativa es la resección quirúrgica con lobectomía o neumonectomía (dependiendo de la extensión de la enfermedad). Las guías actuales indican que se efectuará neumonectomía sólo cuando el CPCNP no pueda ser resecado de forma completa mediante lobectomía, incluyendo técnicas broncoangioplásticas (17). Previamente a la cirugía, los pacientes necesitan una apropiada valoración preoperatoria para asegurar que puedan tolerar la reducción de volumen pulmonar planificada, especialmente porque la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón

son fumadores habituales y su función pulmonar basal puede encontrarse comprometida.

La cirugía torácica videoasistida (VATS) constituye un avance técnico de los últimos años que puede aportar una opción quirúrgica a pacientes que no son considerados candidatos para una toracotomía abierta. No obstante, debido a diferentes resultados en varios ensayos realizados comparando ambas técnicas, no hay aún guías específicas que establezcan el uso generalizado de una u otra opción (18,19). En los últimos años, existe una tendencia creciente a considerar la resección mediante toracoscopia preferible a la abierta, cuando sea factible, por disminuir la morbimortalidad y la estancia hospitalaria (20,21).

En los pacientes que no son candidatos a resección pulmonar por presentar un alto riesgo quirúrgico, el tratamiento de elección es la radioterapia convencional (que consigue una supervivencia a cinco años del 15 al 48% (22)), la radioterapia estereotáxica, la ablación con radiofrecuencia o las resecciones sublobares (en cuña o segmentectomía). Estas últimas proporcionan buenos resultados en pacientes de edad avanzada, con función pulmonar disminuida y con tumores de pequeño tamaño (23,24).

- Estadio III. En el momento del diagnóstico, más del 35% de los pacientes se encuentran en este estadio de la enfermedad en el cual el tumor ha invadido localmente estructuras fuera del pulmón (T3-T4) o se ha extendido a los ganglios mediastínicos. Estos tumores localmente avanzados, no suelen ser candidatos a la resección quirúrgica ya que es habitual que presenten micrometástasis sistémicas que frecuentemente se asocian a una posterior extensión a distancia de la enfermedad.

Por tanto, el tratamiento estándar en este estadio suele ser la combinación de quimio y radioterapia, en un esfuerzo por controlar tanto la enfermedad local como su extensión a distancia y consiguiendo una media de supervivencia de 18 a 24 meses (25,26).

Determinados pacientes en estadio IIIA (aquellos con afectación N2 discreta o pacientes en estadio IIIA por T3 N1 potencialmente resecables), dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, pueden ser candidatos a cirugía después de un régimen de quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, los límites son cada vez más imprecisos, existiendo datos que avalan el papel de la cirugía en pacientes con estadios IIIB así como de la quimioterapia/radioterapia concurrente previa a la cirugía en estadio IIIA (27).

- Estadio IV. Hasta un 40% de los pacientes son diagnosticados en este estadio avanzado, en el que las diferencias clínicas y moleculares entre el adenocarcinoma y el carcinoma escamoso son cada vez más importantes para la toma de decisiones terapéuticas. Su tratamiento consiste en quimioterapia de primera línea basada en el platino (carboplatino o cisplatino) en combinación con quimioterápicos de tercera generación (paclitaxel, docetaxel, pemetrexed o gemcitabina, entre otros), siempre y cuando el estado clínico del paciente permita la asociación de ambos fármacos (28). Si el enfermo muestra una respuesta objetiva a la quimioterapia de primera línea o la enfermedad se estabiliza tras ella, se puede comenzar una pauta de quimioterapia de mantenimiento para retrasar la progresión y mejorar la supervivencia. Si por el contrario, tras la quimioterapia de primera línea la enfermedad progresa a los 4 ó 6 meses, se debe cambiar a una pauta de segunda línea.



En la pasada década, se han desarrollado numerosos agentes terapéuticos que interaccionan con dianas moleculares específicas. El erlotinib y el gefitinib son inhibidores de la tirosín quinasa empleados en caso de mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico o EGFR (29,30); el crizotinib (otro inhibidor de quinasa) en caso de mutaciones en el gen de la quinasa de linfoma anaplásico o ALK (31) y el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que se une de forma selectiva al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) e impide la formación de vasos sanguíneos (antiangiogénico) (32). Son muchas las investigaciones dedicadas hoy en día a profundizar en el estudio o buscar nuevas mutaciones genéticas, dianas moleculares o biomarcadores que ayuden a aumentar la supervivencia de este tipo de tumor, tan prevalente pero todavía con mal pronóstico en caso de no ser candidato a tratamiento quirúrgico (33–35).

#### **1.4.2 Carcinoma de células pequeñas**

Como ya se comentó, es una variedad tumoral agresiva, caracterizada por su diferenciación neuroendocrina, la rápida aparición de metástasis y la falta de respuesta a los tratamientos.

Los pacientes con enfermedad en estadio limitado se tratan con una combinación de quimio y radioterapia, que se administrará durante el primer o el segundo mes de quimioterapia. El esquema más usado con la radioterapia es la combinación de cisplatino y etopósido.

Los pacientes con enfermedad en estadio extendido, se tratan solamente con quimioterapia (generalmente una combinación de carboplatino y etopósido ó irinotecán). En segunda línea el fármaco más recomendado es el topotecán (36).

## *Introducción*

---

Dado que más de un 60% de los pacientes con carcinoma de células pequeñas desarrollarán metástasis cerebrales y basándose en un ensayo de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del cáncer (EORTC), se recomienda la radiación profiláctica cerebral para los pacientes con enfermedad en estadio limitado y para los pacientes con estadio extendido con buen estado general y buena respuesta al tratamiento inicial (37,38).

Al igual que en el carcinoma de células no pequeñas, actualmente se están llevando a cabo nuevos estudios para evaluar el papel de las terapias biológicas en combinación con la quimioterapia estándar.

## **2. PAPEL DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN EN LA EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN**

Las pruebas de imagen desempeñan un papel fundamental en la detección, el diagnóstico y el estudio de extensión del cáncer de pulmón, así como en el seguimiento y la valoración de la respuesta al tratamiento de estos pacientes (39).

### **2.1 CRIBADO**

El diagnóstico precoz es clave para mejorar el pronóstico de esta enfermedad, en la que las únicas lesiones curables son las que corresponden a fases iniciales, ya que pueden ser susceptibles de extirpación. Varias características del cáncer de pulmón sugieren los beneficios potenciales de un programa de cribado: la alta morbimortalidad, prevalencia significativa (0.5-2.2%), factores de riesgo conocidos (que permiten seleccionar una población de alto riesgo), una fase preclínica relativamente prolongada para algunos subtipos histológicos y la evidencia que el tratamiento es más efectivo en una fase precoz de la enfermedad. Por estos motivos, durante las últimas décadas, ha existido un interés creciente en la implementación de programas de cribado para los pacientes con alto riesgo de desarrollar carcinoma pulmonar.

Para que una prueba de cribado sea adecuada, tiene que incrementar el diagnóstico del cáncer precoz, y que esto reduzca la mortalidad sin acrecentar los riesgos en la población sana cribada, ya sea por la prueba en sí o por los riesgos de las decisiones que se tomen con los falsos positivos. Por último, debe tener una relación coste/beneficio adecuada. Se han realizado múltiples ensayos clínicos para estudiar si la herramienta de cribado pudiera ser la radiografía de tórax (RxT) o la tomografía computarizada (TC) (40).

**2.1.1 Cribado mediante radiografía de tórax.** En los últimos 50 años, se han llevado a cabo diversos estudios aleatorizados para valorar su eficacia como técnica de cribado del cáncer de pulmón, asociada o no a la citología de esputo. Ninguno de ellos demostró una reducción de la mortalidad, por lo que esta prueba de imagen no se considera indicada para los programas de detección precoz (41,42).

**2.1.2. Cribado mediante tomografía computarizada.** La tomografía computarizada (TC) es mucho más sensible que la RxT para la detección de pequeños tumores de pulmón en pacientes asintomáticos, aunque con una mayor dosis de radiación administrada (0,1 milisievert (mSv) en la RxT frente a 8 mSv en la TC de tórax).

Se han realizado varios estudios para evaluar la rentabilidad de la TC con protocolos de baja dosis de radiación (TCBD) en el cribado de poblaciones de riesgo para cáncer de pulmón. Entre los primeros, uno de los más relevantes fue el *International Early Lung Cancer Action Project* (I-ELCAP) que incluyó a 31.567 sujetos fumadores y exfumadores de al menos 40 años, con antecedentes tabáquicos de al menos 10 paquetes-año. Los resultados mostraron que de los 484 cánceres de pulmón diagnosticados, 85% se encontraban en estadio quirúrgico. La tasa de supervivencia a 10 años de los pacientes con cáncer de pulmón superó el 80% (y el 90% en el subgrupo diagnosticado en estadio IA e intervenidos antes de 1 mes desde el diagnóstico) (43). Pero los resultados de este estudio han sido cuestionados por la ausencia de un grupo control que permitiera valorar el efecto del cribado sobre la mortalidad por cáncer (44).

Otro estudio relevante fue el proyecto NELSON (*Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek*), iniciado en Bélgica y los Países Bajos en 2003, con un diseño para comparar un grupo de cribado de cáncer mediante TCBD con un grupo control sin

cribado (45). Una novedad interesante radica en la incorporación del análisis volumétrico semiautomático de los nódulos pulmonares y el cálculo del tiempo de duplicación del volumen. Actualmente, el estudio ha reclutado a 16.000 personas y sus resultados se esperan en un futuro próximo.

Pero no fue hasta la publicación de los resultados del estudio NLST (*National Lung Screening Trial*), patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, cuando cambió el paradigma sobre el cribado del cáncer de pulmón. Este estudio fue el primero en demostrar que el cribado mediante TC de baja dosis (TCBD) anual, origina una disminución significativa de la mortalidad. El NLST se trata de un ensayo clínico aleatorizado, que incluyó a 53.454 grandes fumadores y exfumadores asintomáticos de entre 55 y 74 años de edad, a los que se les asignó de forma aleatoria a dos grupos de cribado de cáncer de pulmón durante tres años con pruebas diferentes. En uno se utilizó la TCBD, mientras que en el grupo control se utilizó la radiografía de tórax convencional (46). Los resultados reflejaron que la mortalidad específica se redujo en un 20% en el grupo de TCBD y que para evitar una muerte, 320 sujetos debían de ser sometidos al cribado. A su vez, el 96,4% de todos los resultados positivos en la TCBD fueron falsos positivos (se definió como hallazgo positivo cualquier nódulo pulmonar no calcificado mayor de 4mm) (46).

A partir de los resultados de este ensayo se ha categorizado al cribado con TCBD como recomendación de grado B. Es decir, con una certeza elevada de beneficio neto moderado o certeza moderada de beneficio neto moderado a sustancial en esta población de riesgo (13). Tras revisar de manera crítica los resultados del NLST, varias sociedades científicas han incluido el cribado del cáncer de pulmón en sus guías clínicas o han manifestado su opinión.

**2.1.3 Puntos clave en el cribado con TCBD derivados del estudio NLST.** Los riesgos para los pacientes sometidos al cribado son principalmente el sobrediagnóstico, los falsos positivos, la radiación y el impacto en la calidad de vida (47).

- Falsos positivos. En el NLST, casi la mitad de los participantes en el grupo de cribado con TCBD tuvieron un resultado positivo, aunque el 96% fueron considerados falsos positivos. No obstante, las complicaciones relacionadas con pruebas diagnósticas fueron infrecuentes, puesto que la mayor parte de los nódulos se controlaron evolutivamente mediante TCBD. El porcentaje de procedimientos intervencionistas fue bajo: 2% de sujetos sin cáncer pasaron por una broncoscopia o una punción y el 0,7% por un procedimiento quirúrgico. Menos de un 1% de estas pruebas diagnósticas intervencionistas que no resultaron en diagnóstico de cáncer, se asociaron a una complicación por procedimiento invasivo, siendo la mortalidad por pruebas invasivas extremadamente rara.

- Riesgos asociados a la radiación. La dosis de una TC convencional puede alcanzar los 24mSv (8 de media) mientras que una TCBD requiere 1 o 2mSv. Esta dosis aumenta con el seguimiento y procesos diagnósticos y tiene un riesgo estimado de muerte por cáncer radioinducido de 1 por cada 2.500 personas cribadas en los siguientes 10-20 años. Por tanto, es un factor a considerar si se incluyesen sujetos más jóvenes o con menor riesgo de cáncer. En la población diana seleccionada, los riesgos de la radiación son superados por los beneficios del cribado.

- Población diana. Para reducir los costes y aumentar la eficacia de cribado es fundamental seleccionar bien a la población diana. A mayor prevalencia de la enfermedad en la población diana, mejor relación coste-efectividad. Desde febrero del

2015, los sistemas de cobertura de salud del gobierno de los Estados Unidos (Medicare y Medical Services) cubren los gastos del cribado con TC de baja dosis en individuos asintomáticos entre 55 y 77 años con antecedentes de tabaquismo importante (al menos 30 paquetes-año) que fuman actualmente o lo han dejado en un periodo inferior a 15 años (48). La Asociación Americana de Cirujanos Torácicos amplía la población a sujetos con las mismas características pero entre 55 y 79 años de edad, a pacientes con antecedentes de cáncer de pulmón curado hasta la edad de 79 años, y a sujetos fumadores y exfumadores entre 50 y 79 años, de más de 20 paquetes-año, si presentan algún factor que provoque un riesgo de desarrollar cáncer de pulmón del 5% en 5 años (49).

El *American College of Radiology* (ACR) recomienda para el cribado del cáncer de pulmón un abordaje multidisciplinar, que implique a médicos de atención primaria, neumólogos, radiólogos, oncólogos y cirujanos torácicos (48). Se han publicado también las recomendaciones para la realización e interpretación de estos estudios, así como para la elaboración de informes estructurados. El informe debe incluir referencias a la técnica, los estudios previos comparativos, la descripción de los hallazgos, la categorización de los mismos según la clasificación de la ACR Lung-RADS, incluir hallazgos incidentales clínicamente relevantes y las recomendaciones acerca del manejo del paciente (50).

Una pieza fundamental en un programa de cribado es proporcionar apoyo a la deshabituación tabáquica. Abandonar el hábito tabáquico supone una reducción importante del riesgo y aumenta la relación coste-efectividad del cribado. De hecho, un programa de cribado ofrece una oportunidad para cambiar los patrones de comportamiento en relación con el tabaco y educar sobre la deshabituación.

## *Introducción*

---

Tras los resultados del NLST, quedan cuestiones pendientes por resolver, como ver si sus datos se confirman en otros ensayos clínicos aleatorizados y conocer si el cribado tiene una relación coste/beneficio adecuada. Tampoco está establecido en qué grupo de pacientes sería más efectivo, cada cuánto hay que hacerlo, durante cuántos años, cómo reducir los falsos positivos y su efecto sobre el hábito tabáquico. Por tanto, la investigación se centra en la selección de las poblaciones de mayor riesgo y en el refinamiento de los protocolos para evitar al máximo los riesgos inherentes a los falsos positivos y la radiación. Se espera responder muchas de estas cuestiones con los resultados de diversos ensayos clínicos aleatorizados europeos en curso: DANTE, ITALUNG , MILD , DEPISCAN, DLCST , NELSON, y UKLS, la mayoría de los cuales comparan TCBD y observación clínica (40).



## **2.2 DIAGNÓSTICO**

### **2.2.1 Sospecha diagnóstica**

La sospecha clínica se basa en la historia clínica y en la capacidad de reconocer signos y síntomas propios de la enfermedad (en ocasiones, poco específicos). Ante la sospecha clínica, el paciente debe ser incluido en un circuito de diagnóstico rápido y valorado por un equipo multidisciplinar (27).

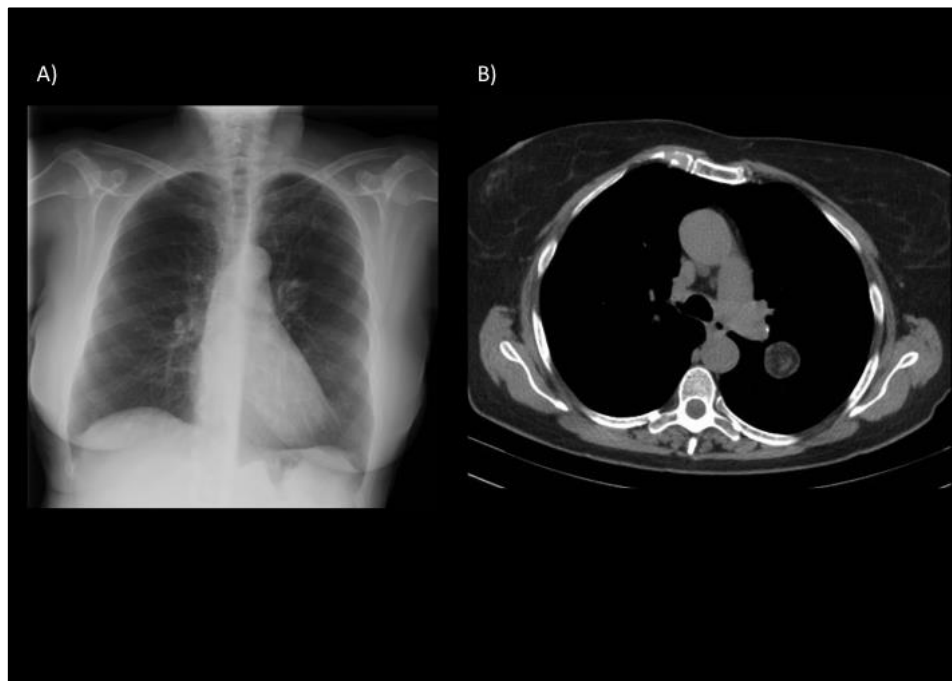
El papel de los marcadores séricos en la detección precoz y el diagnóstico de cáncer de pulmón no está probado y no existen recomendaciones claras respecto a su determinación y utilidad en la práctica clínica por su escasa sensibilidad y especificidad. No obstante, diversos estudios han puesto de manifiesto que en la evaluación inicial, los marcadores tumorales séricos (particularmente el CEA y el CYFRA21-1) pueden ser de ayuda en el diagnóstico y en la estimación del pronóstico.

En un gran número de casos el diagnóstico inicial del carcinoma de pulmón se alcanza de forma casual con una radiografía de tórax rutinaria realizada por distintos motivos en pacientes asintomáticos. En caso de sospecha de cáncer de pulmón (bien primario o metastásico), es la primera prueba a realizar (Figura 1). Si se encuentra un nódulo pulmonar solitario, todos los intentos deben centrarse en obtener y revisar cualquier radiografía previa para hacer un estudio comparativo (51).

Si se descubre de forma incidental un nódulo pulmonar con radiología simple de tórax, ocasionalmente las características de la lesión pueden establecer un presumible diagnóstico de benignidad. Determinados patrones de calcificación son característicos de lesiones benignas y harían innecesaria la realización de más estudios. Excluyendo este mínimo número de casos, ante cualquier hallazgo sugerente o sospechoso de carcinoma pulmonar, es mandatorio la realización de una TC de tórax (Figura 2).



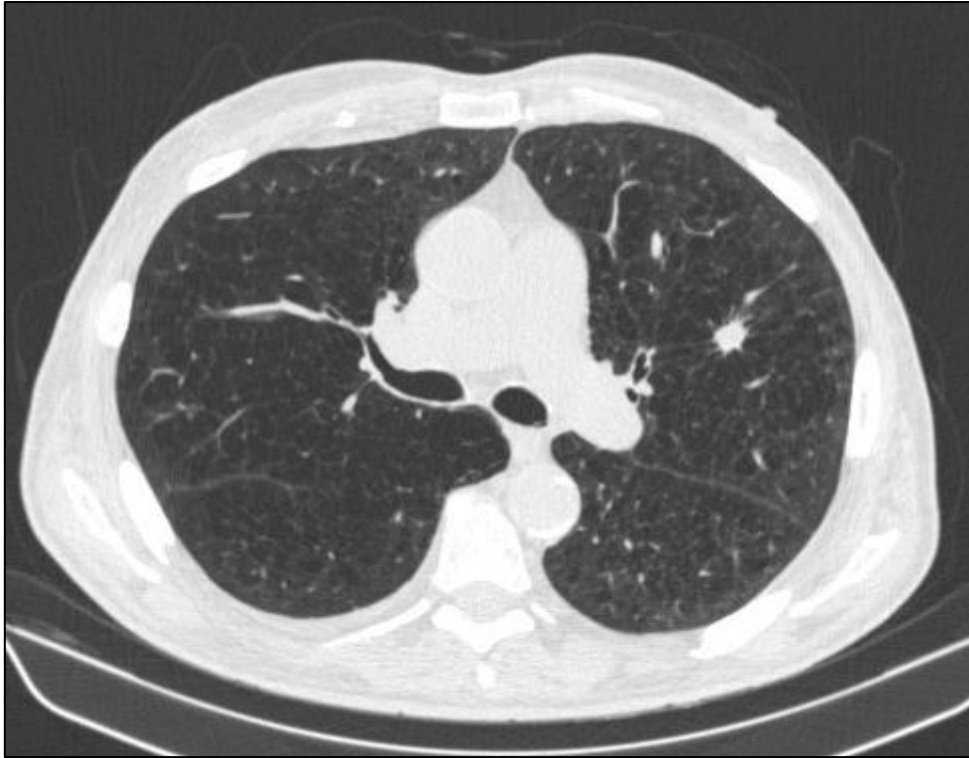
**Figura 1.** Radiografía de tórax en proyección posteroanterior realizada en un paciente que consulta por tos crónica resistente a tratamiento. Se observa una masa de densidad agua y contornos espiculados en tercio superior del pulmón derecho, que asocia ensanchamiento de la línea paratraqueal derecha y es sugerente de neoplasia como primera posibilidad.



**Figura 2.** A) Radiografía de tórax en proyección posteroanterior en la que se observa una imagen nodular de densidad agua adyacente al hilio izquierdo, descubierta de forma casual en un estudio preoperatorio de cirugía ortopédica. B) TC de tórax, corte axial, confirma la existencia de la lesión y muestra la presencia de áreas de atenuación grasa en su interior. La lesión es compatible con un hamartoma.

La TC torácica constituye el estudio radiológico de referencia en la evaluación del cáncer de pulmón. Gracias a su gran resolución espacial, permite determinar el estadio en el que se encuentra la enfermedad y detectar afectación a distancia. Es una herramienta de gran utilidad para identificar lesiones diana subsidiarias de proporcionar muestras histológicas (y, por tanto, diagnóstico anatómico-patológico y molecular) y una técnica clave para ayudar en la planificación del tratamiento quirúrgico o radioterápico (52).

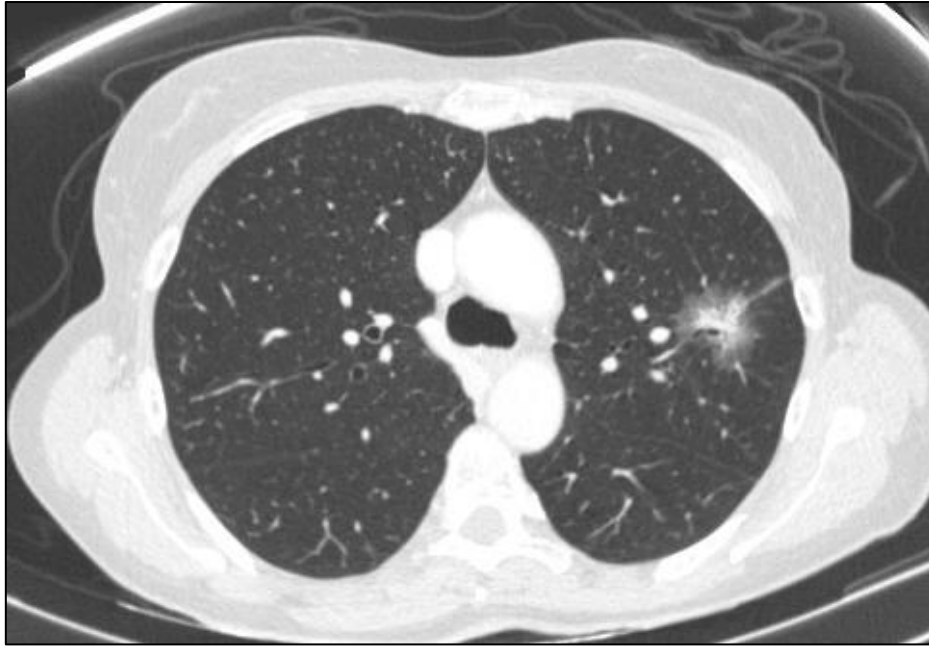
En el caso de nódulos pulmonares solitarios (una forma frecuente de presentación del cáncer de pulmón), la TC proporciona información sobre la localización, forma, márgenes y atenuación de las lesiones (Figuras 3-6), hallazgos fundamentales para su manejo y en los que se basan las guías clínicas. Una importante clasificación es la que categoriza al nódulo pulmonar en sólido, no sólido y parcialmente sólido, siendo de particular interés las lesiones no sólidas que evolucionan hacia un patrón parcialmente sólido, hecho que puede indicar el desarrollo de un componente maligno (53). Las recomendaciones para el manejo de los nódulos pulmonares diagnosticados de forma incidental en los estudios de TC han sido actualizadas en 2017 con la publicación de las nuevas guías de la Sociedad *Fleischner* (54).



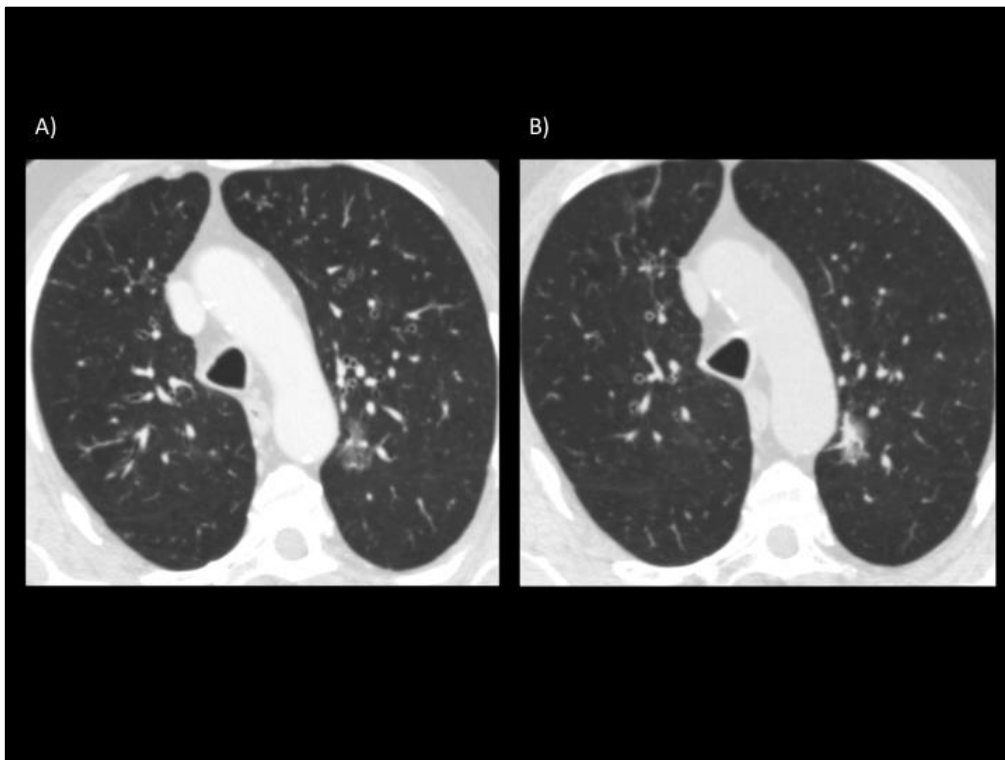
**Figura 3.** TC de tórax, corte axial con ventana de pulmón, que muestra nódulo sólido con bordes espiculados en el lóbulo superior izquierdo (LSI), sugestivo de malignidad.



**Figura 4.** TC de tórax, corte axial con ventana de pulmón que muestra nódulo con atenuación en vidrio deslustrado puro en el LSI. Los nódulos en vidrio deslustrado puros suelen tener una etiología inflamatoria/infecciosa.



**Figura 5.** TC de tórax, corte axial con ventana de pulmón que muestra lesión nodular mixta en el LSI, con componente sólido y halo en vidrio deslustrado. Los hallazgos son sugerentes de adenocarcinoma de pulmón como primera posibilidad.

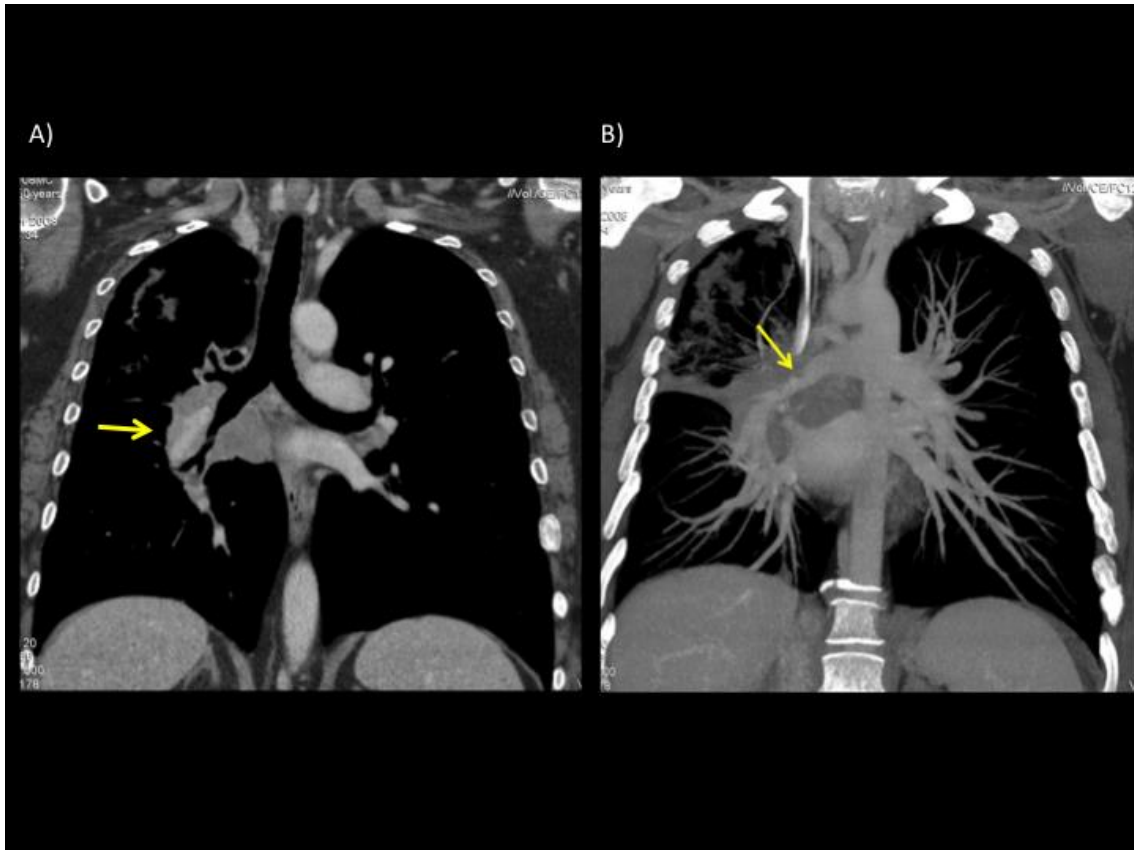


**Figura 6.** Cortes axiales de TC de tórax con ventana de pulmón mostrando en A) un nódulo en vidrio deslustrado puro en LSI y en B) el control de dicho nódulo seis meses más tarde, observando el desarrollo de un componente sólido. La lesión fue reseçada y el diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma invasivo. El desarrollo o crecimiento de un componente sólido en un nódulo en vidrio deslustrado es altamente sugestivo de malignidad.

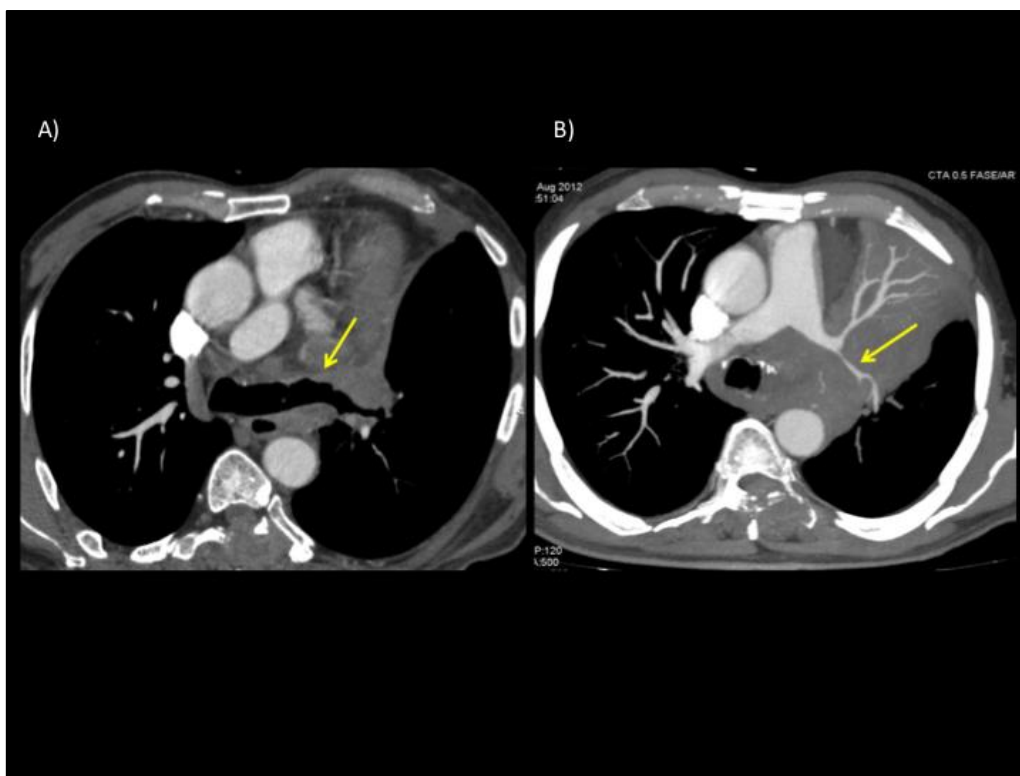
Como ya se ha comentado, la identificación de un nódulo pulmonar solitario es importante porque, en general, representa una forma curable de la enfermedad (de aquí la importancia de los trabajos de detección precoz del cáncer de pulmón). Los nódulos pequeños o de poca densidad pueden pasar desapercibidos en la radiografía, siendo la TC la que demuestra mayor sensibilidad y especificidad para su detección. El tamaño del nódulo guarda relación directa con su probabilidad de malignidad. Así, los nódulos mayores de 3cm deben considerarse malignos hasta que no se demuestre lo contrario. En el estudio del nódulo es fundamental comparar con pruebas de imagen previas ya que un nódulo sólido que ha permanecido estable al menos 24 meses, se recomienda no prolongar su seguimiento (27). Cuando el tiempo de duplicación del volumen es menor de 20 días o superior a 300 deben considerarse benignos, requiriendo estudio histológico los que no se ajustan a estos criterios (55).

Las últimas innovaciones tecnológicas han contribuido a mejorar la calidad de la imagen y optimizar los exámenes, equilibrando calidad y dosis de radiación. Los equipos de TC multidetector (TCMD) deben explorar el tórax y el abdomen en una sola apnea con resolución espacial isotrópica para permitir el postproceso. Las reconstrucciones multiplanares (MPR) y de máxima intensidad (MIP) son siempre aconsejables para valorar la infiltración vascular central y las relaciones del tumor con las estructuras próximas. También pueden ser útiles las reconstrucciones de mínima intensidad (MinIP) y la broncoscopia virtual. La primera ayuda a valorar la vía aérea y el pulmón, mientras que la segunda presenta buena correlación con la fibrobroncoscopia real (Figuras 7-8). El estudio debe hacerse con contraste intravenoso y valorar las estructuras vasculares, mediastínicas y el abdomen superior en fase portal. La prueba debe extenderse desde la región supraclavicular hasta las crestas iliacas, buscando las

metástasis extratorácicas más frecuentes (56)



**Figura 7.** TC de tórax con contraste intravenoso de paciente con cáncer de pulmón y masa central parahiliar derecha. La reconstrucción MPR coronal (imagen A) muestra la relación del tumor con la vía aérea observándose invasión y estrechamiento del bronquio interlobar derecho. La reconstrucción MIP coronal (imagen B) ayuda a demostrar la infiltración vascular por parte del tumor, que rodea e infiltra a la arteria pulmonar derecha y produce imágenes en sacabocados en su pared.



**Figura 8.** Cortes axiales de TC de tórax de paciente con cáncer de pulmón irresecable en la língula. A) Corte axial con ventana de mediastino demostrando la relación del tumor con las cavidades cardiacas, las estructuras vasculares y con la vía aérea principal. B) Corte axial con ventana de mediastino y reconstrucción MIP que demuestra como la masa infiltra la arteria pulmonar principal izquierda y sus ramas, afilando a la arteria interlobar izquierda que se muestra filiforme.

El uso combinado de la TC con la tomografía por emisión de positrones (PET) representa una importante herramienta en el diagnóstico y en el tratamiento del cáncer de pulmón así como una aproximación a la caracterización del nódulo pulmonar (49). La utilidad de esta técnica será comentada en apartados posteriores.

### 2.2.2 Obtención de muestras citológicas o histológicas

La obtención de muestras es fundamental para orientar el posterior tratamiento de las lesiones. Sus objetivos serán confirmar el diagnóstico de carcinoma broncogénico, diferenciar entre carcinoma de célula pequeña y carcinoma de célula no pequeña, determinar el subtipo histológico en este último (adenocarcinoma versus



epidermoide), y facilitar la tipificación molecular del tumor. Son varias las técnicas disponibles y el método utilizado para obtenerlas depende del tipo de tumor sospechado, su localización, su tamaño, la sospecha de metástasis y el estado clínico del paciente.

- *Citología de esputo*. Es un método aceptable con una sensibilidad del hasta el 66% y una especificidad cercana al 99%, particularmente útil en pacientes que se presentan con un tumor central o con hemoptisis. Si es negativo, deben realizarse otras técnicas complementarias (57,58).

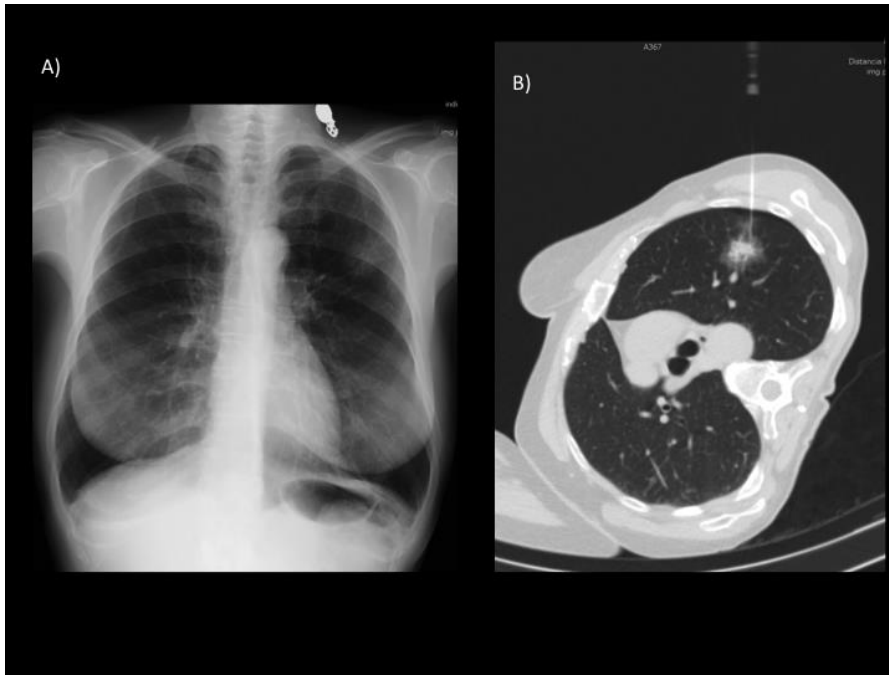
- *Fibrobroncoscopia y técnicas asociadas*. Es más rentable en nódulos de localización central y de mayor tamaño (superior a los 20 mm), donde alcanza una sensibilidad del 88%. En pacientes con lesiones periféricas, difíciles de alcanzar con broncoscopia convencional, la navegación electromagnética puede plantearse como una opción si hay personal y equipo disponible (57).

- *Ecografía endobronquial (EBUS) con punción aspirativa con aguja fina (PAAF) y ecografía endoscópica digestiva (EUS) con punción transbronquial*. El desarrollo de estas nuevas técnicas de intervencionismo han permitido obtener muestras tanto de lesiones pulmonares como de adenopatías mediastínicas, haciendo más precisa la estadificación (56,57).

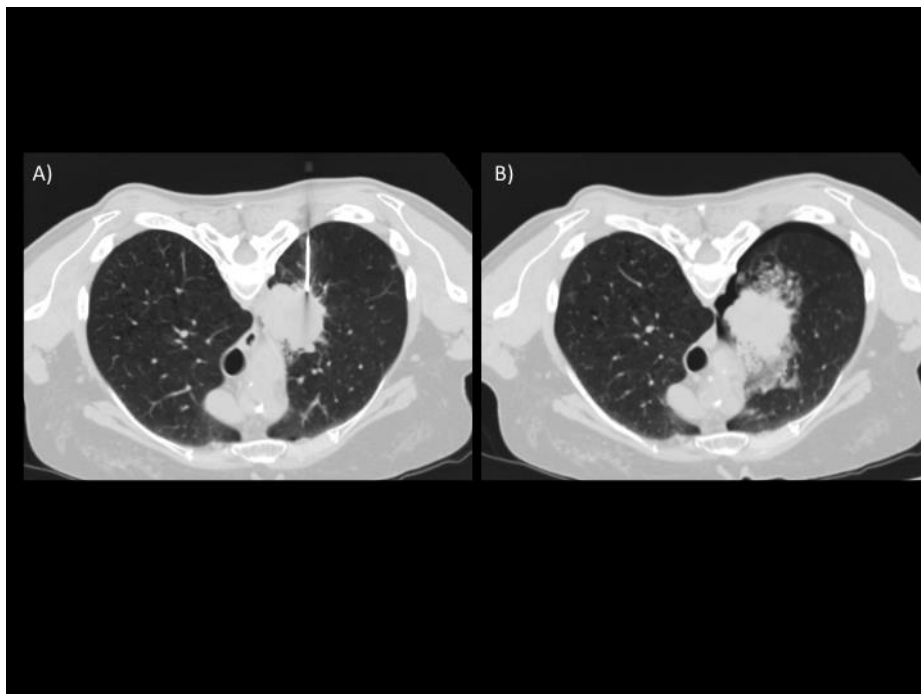
- *Punción transtorácica con aguja fina guiada por tomografía computarizada*. Alcanza una sensibilidad del 90% con nódulos mayores de 2 cm y también ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y caracterización de las masas mediastínicas (61–63) (Figura 9). Se asocia con una mayor tasa de neumotórax comparado con los procedimientos de fibrobroncoscopia (57,64,65). La diferenciación entre carcinoma broncogénico y metástasis de neoplasia extrapulmonar, así como las nuevas terapias personalizadas

para el adenocarcinoma de pulmón basadas en la determinación genética (entre otras las mutaciones del EGFR, la translocación del gen ALK y las de próxima inducción) y las re-biopsias en carcinomas broncogénicos no respondedores, precisan de mayor muestra tisular, por lo que la biopsia con aguja gruesa (BAG) (Figura 10) es entonces de primera elección. No obstante, aún existe cierta controversia en la literatura sobre la idoneidad de las muestras obtenidas mediante PAAF, tanto para la clasificación de estos tumores como para la identificación de mutaciones. Parece que tanto la PAAF como la BAG permiten el correcto diagnóstico de cáncer, su clasificación histológica y la tipificación molecular (Figuras 11 y 12).

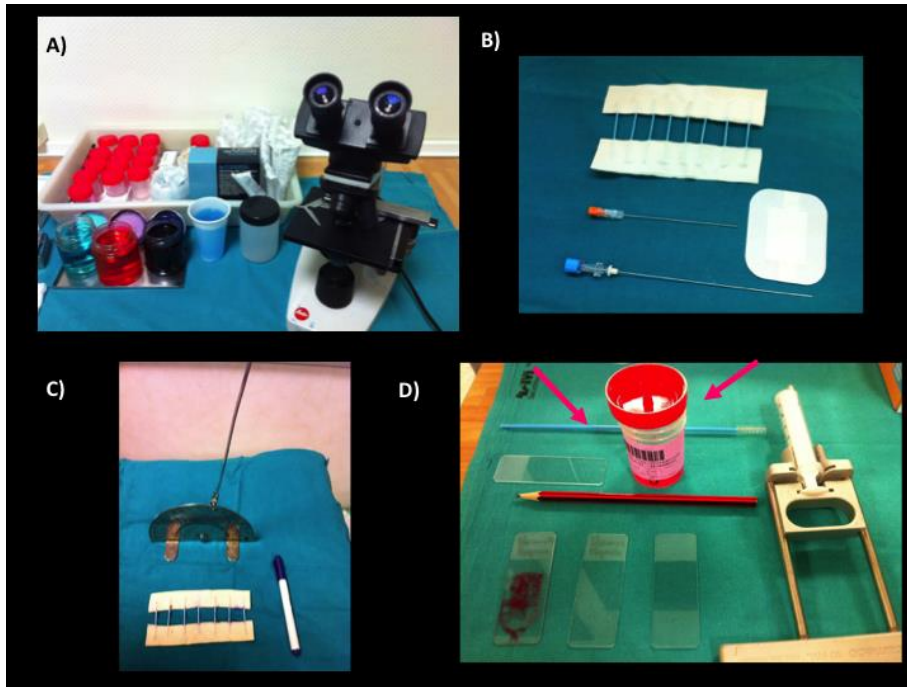
También se debe mencionar la biopsia quirúrgica guiada con arpón colocado previamente con TC, como una nueva opción diagnóstica útil en nódulos de pequeño tamaño, potencialmente malignos (especialmente los subsólidos mixtos).



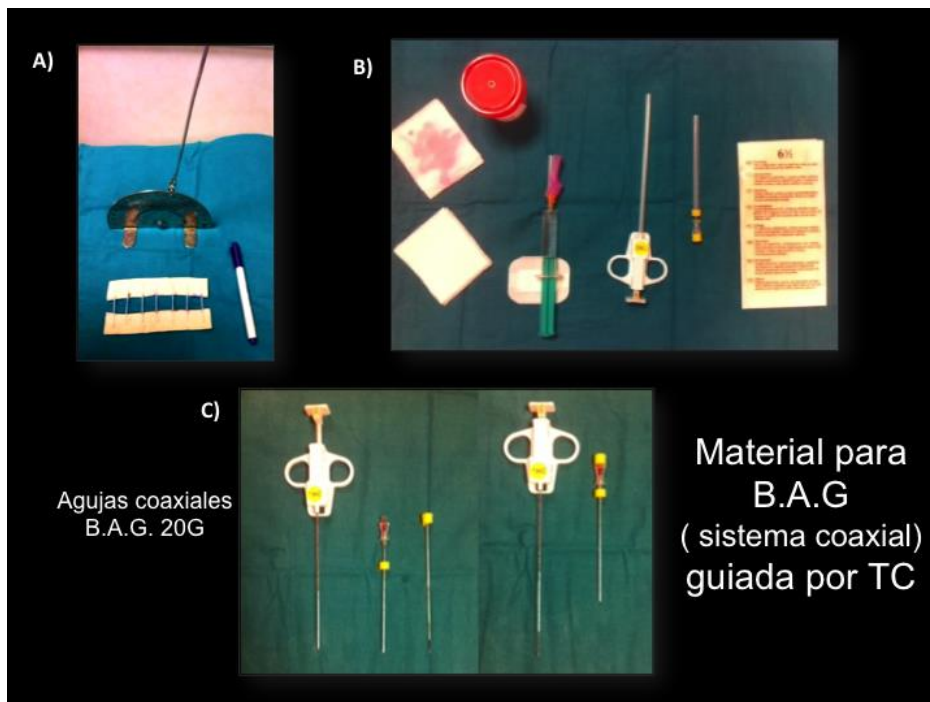
**Figura 9.** Ejemplo de toma de muestras citológicas mediante punción con aguja fina (PAAF) en paciente al que se le detectó de forma casual una lesión con características de malignidad en una radiografía de tórax (imagen A). La TC (imagen B) confirmó la existencia de una lesión nodular mixta (con componente sólido y componente en vidrio deslustrado) y sirvió de guía para la realización de punción transtorácica con aguja fina.



**Figura 10.** Biopsia con aguja gruesa (BAG) de masa en pulmón derecho (imagen A). El resultado citohistológico fue de adenocarcinoma de pulmón EGFR mutado, ALK no translocado. Como complicación postprocedimiento se observa pequeña cámara de neumotórax (imagen B).



**Figura 11.** Material necesario para la realización de punción transtorácica con aguja fina (PAAF). A) Material para realizar tinciones y microscopio. B) Aguja de 25 Gauge (25G) y barras marcadoras para localizar la lesión. C) Transportador de ángulos para calcular la inclinación de la aguja. D) Cristales para extender la muestra y jeringa de aspirado.



**Figura 12.** Material necesario para la realización de punción transtorácica con aguja gruesa (BAG). A) Transportador de ángulos para calcular la inclinación de la aguja y barra marcadora. B y C) Antiestesia y agujas de biopsia con sistema coaxial y grosor de 20 Gauge (20G).

- Toracocentesis. En pacientes con sospecha de cáncer de pulmón y un derrame pleural accesible, la toracocentesis guiada por ecografía es recomendada para diagnosticar la causa del derrame pleural. Si la citología del líquido pleural es negativa y la TC muestra engrosamiento pleural o nódulos o masas pleurales, la biopsia pleural guiada por imagen será el siguiente paso. En última instancia se podrá recurrir a la pleuroscopia o a la toracotomía (57).

### **2.3 ESTADIFICACIÓN**

Una vez establecido el diagnóstico de carcinoma de pulmón es fundamental su clasificación según el sistema tumor, ganglio, metástasis (TNM). Esta clasificación debe aplicarse tanto a los carcinomas de células no pequeñas, como a los carcinomas de células pequeñas o a los tumores carcinoides (66,67). Inicialmente, se define una extensión radiológica o clínica (cTNM) y, posteriormente, en los casos en los que el paciente es intervenido, puede conseguirse una clasificación quirúrgica o patológica (pTNM), más fiable que la primera y que suele detectar una enfermedad más avanzada que la clínica-radiológica. Los hallazgos se dirigen fundamentalmente a valorar si un tumor es o no resecable quirúrgicamente, y si requiere tratamiento con quimio o radioterapia. Una vez establecida la clasificación TNM se agrupan en estadios (tablas 2-4). La última clasificación TNM vigente corresponde a la octava edición, que ha sido publicada en 2017 (68).

## Introducción

**Tabla 2.** Descriptores del TNM del cáncer de pulmón, según la 8ª clasificación TNM. Descriptor T (68).

Tx	El tumor primario no se puede evaluar o se ha demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero sin visualizarse por pruebas de imagen o broncoscopia
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis(AIS)	<b>Adenocarcinoma <i>in situ</i></b>
Tis(SCIS)	Carcinoma escamoso <i>in situ</i>
T1	Tumor $\leq 3$ cm en su dimensión mayor rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (esto es, no se encuentra en el bronquio principal) <sup>a</sup>
T1mi	<b>Adenocarcinoma mínimamente invasivo<sup>b</sup></b>
T1a	<b>Tumor <math>\leq 1</math> cm en su dimensión mayor<sup>a</sup></b>
T1b	<b>Tumor <math>&gt; 1</math> cm pero <math>\leq 2</math> cm en su dimensión mayor<sup>a</sup></b>
T1c	<b>Tumor <math>&gt; 2</math> cm pero <math>\leq 3</math> cm en su dimensión mayor<sup>a</sup></b>
T2	<b>Tumor <math>&gt; 3</math> cm pero <math>\leq 5</math> cm en su dimensión mayor</b> o tumor con cualquiera de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• invade el bronquio principal a cualquier distancia de la carina, pero sin invadir la misma</li> <li>• invade la pleura visceral</li> <li>• se asocia a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar afectando a parte o a todo el pulmón</li> </ul>
T2a	<b>Tumor <math>&gt; 3</math> cm pero <math>\leq 4</math> cm en su dimensión mayor</b>
T2b	<b>Tumor <math>&gt; 4</math> cm pero <math>\leq 5</math> cm en su dimensión mayor</b>
T3	<b>Tumor <math>&gt; 5</math> cm pero <math>\leq 7</math> cm en su dimensión mayor</b> o asociado con nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo que el tumor primario o que directamente invade cualquiera de las estructuras siguientes: pared torácica (incluyendo la pleura parietal y los tumores del surco superior), nervio frénico y pericardio parietal
T4	<b>Tumor <math>&gt; 7</math> cm en su dimensión mayor</b> o asociado con nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo ipsilateral diferente al del tumor primario o que invade cualquiera de las estructuras siguientes: <b>diafragma</b> , mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina

**Tabla 3.** Descriptores del TNM del cáncer de pulmón. Descriptores N y M (68).

Nx	Los ganglios regionales no se pueden valorar
N0	No hay metástasis en los ganglios regionales
N1	Hay metástasis en ganglios peribronquiales, hiliares y/o intrapulmonares ipsilaterales, incluyendo su afectación por extensión directa
N2	Hay metástasis en ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o en ganglios subcarínicos
N3	Hay metástasis en ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales o escalénicos o supraclaviculares ipsi y contralaterales
M0	No hay metástasis distantes
M1	Hay metástasis distantes
M1a	Nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo contralateral; tumor con nódulo(s) pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno <sup>d</sup>
M1b	<b>Metástasis extratorácica única<sup>e</sup></b>
M1c	<b>Metástasis extratorácicas múltiples en uno o en varios órganos</b>

**Tabla 4.** Agrupación por estadios del cáncer de pulmón, según la 8ª clasificación TNM (68).

T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a $\leq 1$	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b $>1-2$	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c $>2-3$	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a <i>Cent, Yisc PI</i>	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a $>3-4$	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b $>4-5$	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 $>5-7$	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 <i>Inv</i>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 <i>Satell</i>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 $>7$	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 <i>Inv</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 <i>Ipsi Nod</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a <i>Contr Nod</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a <i>PI Dissem</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b <i>Single</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c <i>Multi</i>	IVB	IVB	IVB	IVB

Las principales pruebas de imagen implicadas en la estadificación del cáncer de pulmón son:

- Radiografía de tórax. Además de su valor diagnóstico (suele ser la primera prueba que permite sospechar con alta probabilidad la existencia de cáncer de pulmón), la detección de derrame pleural, destrucción de vértebras o costillas, o de invasión mediastínica puede ser decisiva para establecer el grado de extensión, simplificando el proceso de estadificación.
- Tomografía computarizada. Sigue siendo el mejor método para el estudio anatómico global del tórax por su resolución espacial y la prueba más importante para definir el prescriptor "T". Es muy útil para determinar el tamaño tumoral, delimitar la lesión, predecir la invasión de estructuras adyacentes y la potencial invasión vascular por el

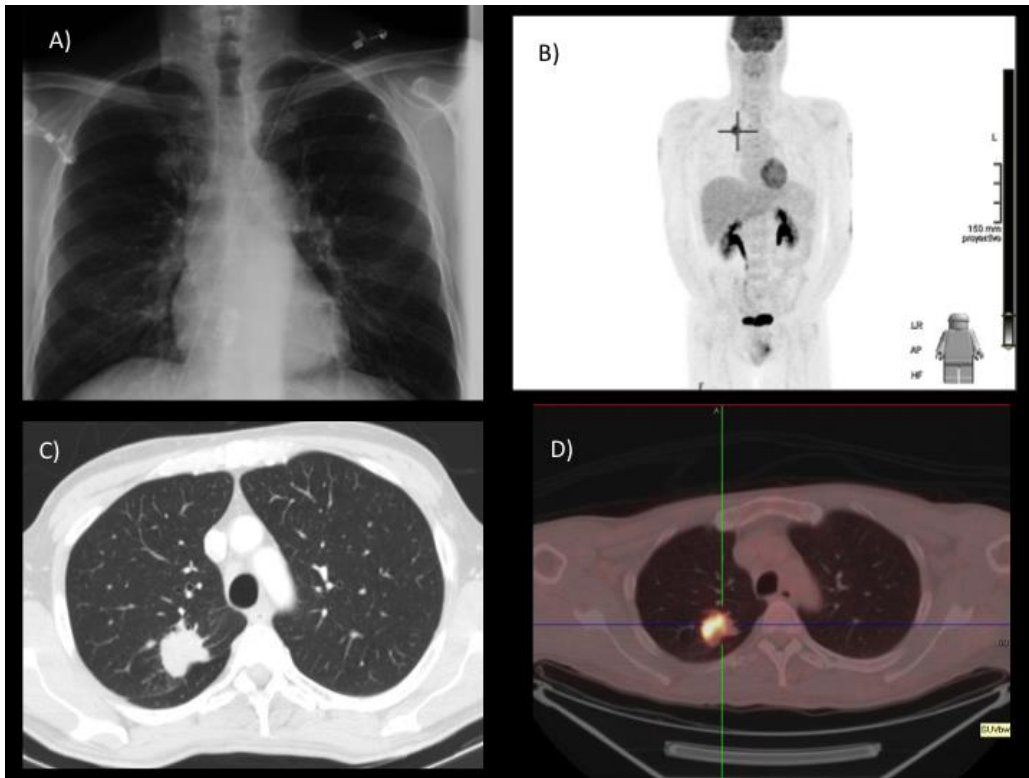
tumor primario. Sin embargo, sus limitaciones a la hora de determinar la afectación ganglionar mediastínica (N) o de confirmar la presencia de metástasis a distancia, obligan a confirmar los hallazgos de la TC con otras pruebas más fiables (69).

- Tomografía por emisión de positrones y tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET y PET-TC). Detecta células metabólicamente activas y ofrece una valiosa información funcional, lo que la convierte en una herramienta esencial y complementaria de la TC en la estadificación. La PET-TC integra en una única exploración las imágenes de ambos procedimientos mejorando la eficacia diagnóstica (Figura 13). La aparición de esta técnica ha supuesto un gran avance en el estudio de extensión del cáncer de pulmón y en el análisis del nódulo pulmonar solitario (70).

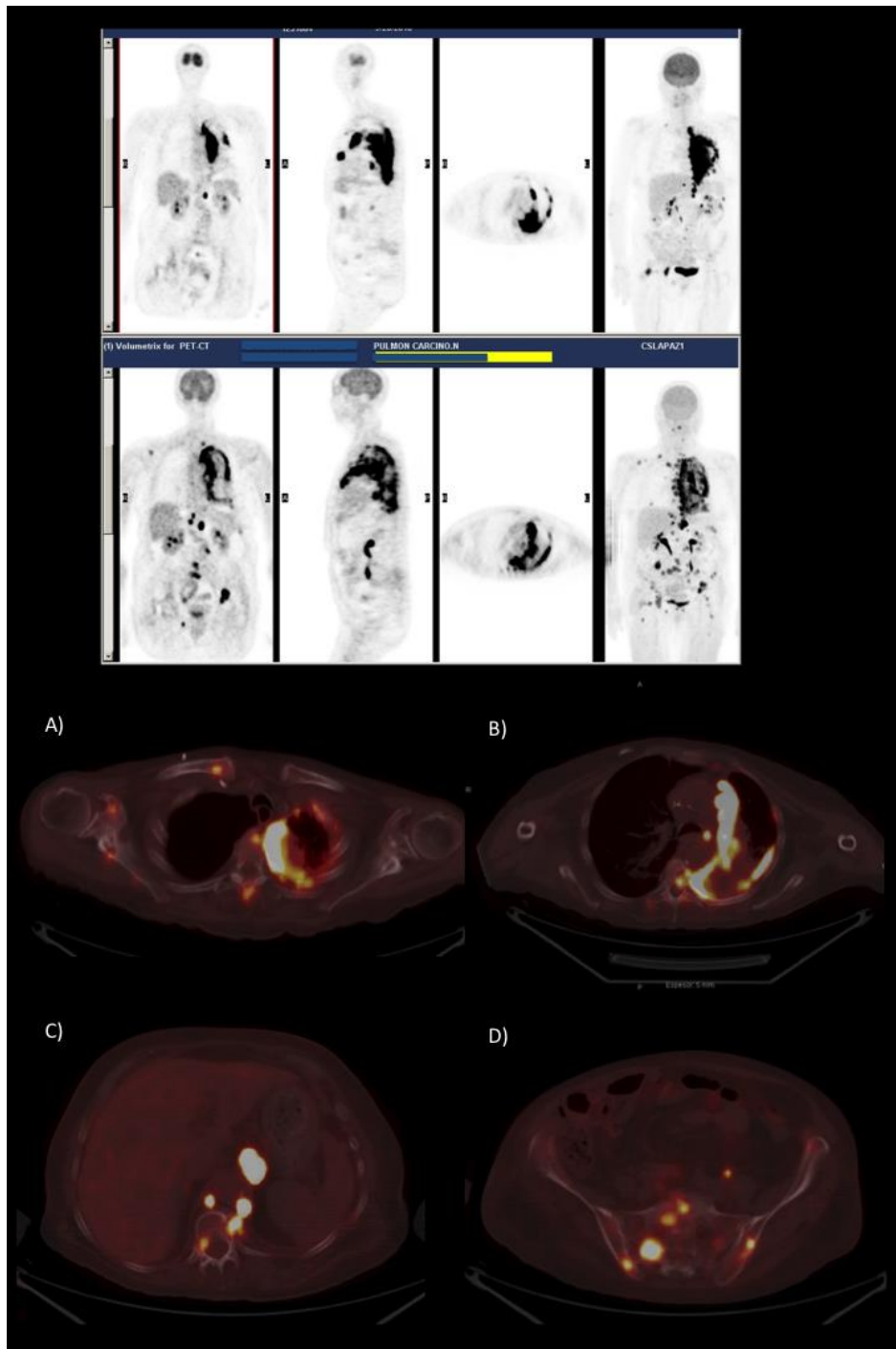
Respecto al prescriptor “T”, el principal valor que aporta la PET-TC frente a la TC es la discriminación entre el tumor central y el parénquima distal con atelectasia o neumonitis obstructiva. Además, ayuda en la caracterización de los nódulos satélites al tumor, apoyando su captación la naturaleza tumoral (71). Pero donde indudablemente el valor de esta técnica es imprescindible, es en la valoración de la infiltración tumoral ganglionar, en la que tanto la TC como la RM tienen importantes limitaciones.

En el estudio de las metástasis, la PET ayuda a determinar la posible naturaleza metastásica tumoral cuando hay derrame pleural o pericárdico, es más resolutive para discernir lesiones hepáticas o suprarrenales y puede detectar metástasis u otros tumores primarios en lugares insospechados (71) (Figura 14).



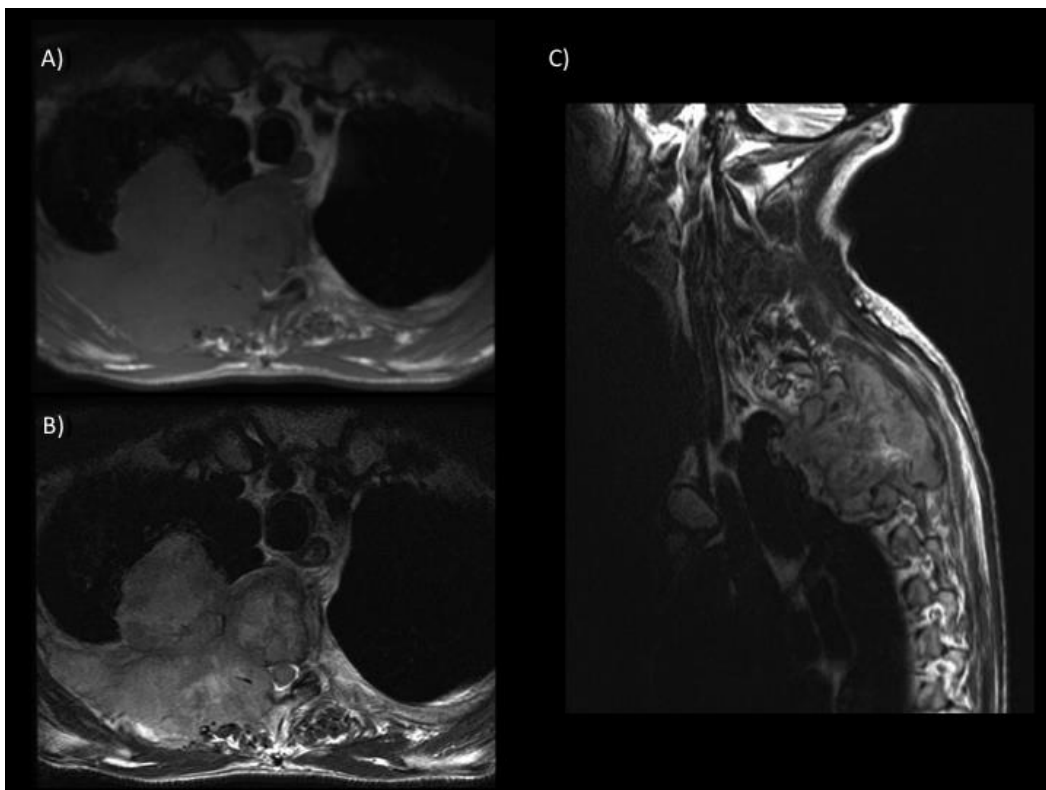


**Figura 13.** Paciente al que se le detecta una masa en una radiografía de tórax con criterios de malignidad en el lóbulo superior derecho (LSD) (imagen A). La TC confirma la existencia de una lesión de bordes irregulares, con tractos hacia la pleura mediastínica en segmento posterior del LSD (imagen C). Por protocolo se realiza PET que demuestra intensa captación de la lesión por la  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG), (imagen B y D) compatible con viabilidad tumoral.

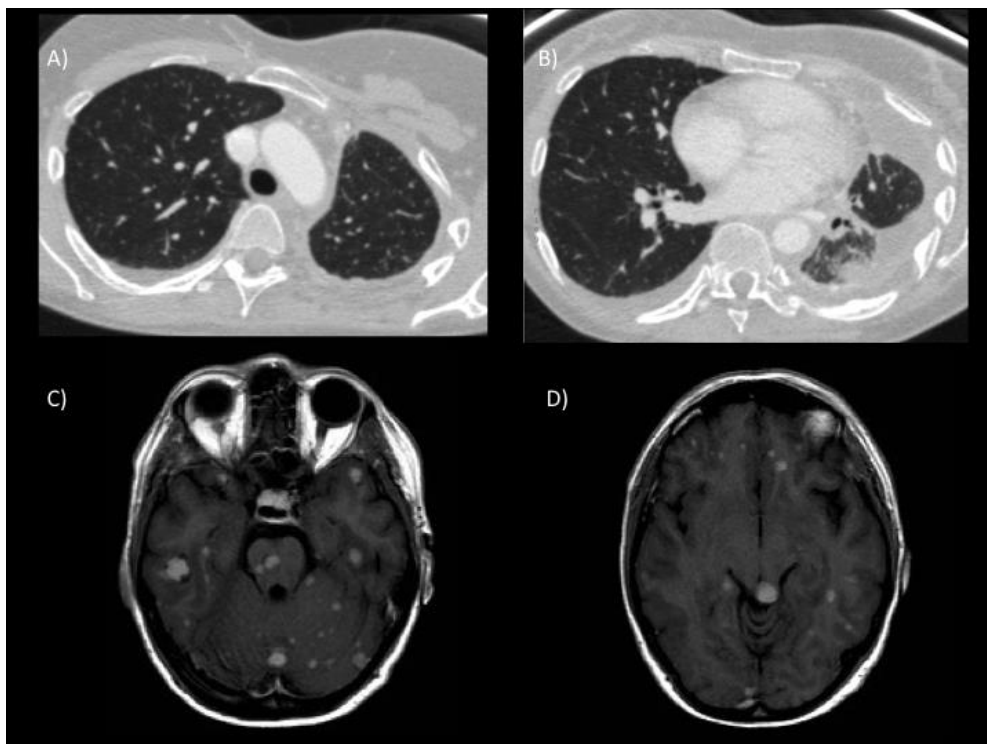


**Figura 14.** PET-TC de un paciente con cáncer de pulmón en el hemitórax izquierdo con extensa afectación metastásica pleural, ganglionar supra e infradiafragmática, suprarrenal y ósea por todo el esqueleto axial, donde pueden verse incontables lesiones con incremento patológico del índice glicídico de acusada intensidad de señal.

- Resonancia magnética (RM). Sus indicaciones en la estadificación del cáncer de pulmón son limitadas. Se recomienda en circunstancias especiales, como la alergia a contrastes yodados y en pacientes embarazadas para disminuir la radiación ionizante. Resulta superior a la TC en el estudio de los tumores del ápex pulmonar (Figura 15), ya que permite detectar la afectación de las partes blandas de la fosa supraclavicular, la afectación del plexo braquial, de estructuras mediastínicas y de los cuerpos vertebrales. En estos casos, la exactitud diagnóstica es superior a la de la TC (72). En pacientes con síntomas neurológicos, para la búsqueda de metástasis cerebrales está indicada la práctica de una TC o una RM (69) (Figura 16).



**Figura 15.** RM de columna cervical y dorsal de un tumor de Pancoast. Corte axial con secuencia T1 (imagen A), axial T2 (imagen B) y sagital T2 (imagen C). Se aprecia una gran masa en vértice pulmonar derecho que origina una importante infiltración y destrucción ósea a nivel costal posterior, asocia masa de partes blandas en la musculatura intercostal y paravertebral ipsilateral y destrucción de los cuerpos vertebrales dorsales segundo a cuarto. A la altura de D3 se observa una invasión de canal raquídeo con ocupación del espacio epidural y del receso derecho, reduciendo el diámetro del canal aproximadamente un 50% y con desplazamiento izquierdo del cordón medular.



**Figura 16.** Paciente con masa pulmonar derecha (imágenes A y B) y resultado histológico de adenocarcinoma pulmonar ALK+. Se realiza RM cerebral debido a la presencia de síntomas neurológicos. Las imágenes C y D muestran en cortes axiales de secuencias T1 con contraste, múltiples lesiones ocupantes de espacio intraxiales, nodulares, con intensa captación de contraste, en compartimento supra e infratentorial, compatibles con metástasis cerebrales.

En los últimos años, se han desarrollado secuencias de difusión, que proporcionan una información funcional de los tejidos complementaria a la obtenida con la PET-TC. Se plantea que la difusión pueda ser útil en la caracterización de las adenopatías para la estadificación y algunos autores la proponen como alternativa a la PET-TC, aunque hasta el momento los resultados son contradictorios (73). También se ha propuesto su utilidad para diferenciar el propio tumor de la atelectasia o neumonía obstructiva (74).

## **2.4 IMPORTANCIA DE LA IMAGEN EN LA VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL CÁNCER DE PULMÓN**

Los últimos descubrimientos en terapia tumoral dirigida han supuesto un gran avance que ha transformado el panorama de la oncología. La imagen se ha convertido en un pilar fundamental para evaluar la respuesta del tumor a estos nuevos tratamientos y en una herramienta básica en la toma de decisiones terapéuticas. Es necesaria para determinar la progresión, estabilidad o respuesta (parcial o completa) del tumor en los pacientes tratados con quimioterapia convencional, agentes citotóxicos, dianas moleculares o combinación de todos ellos. Su papel ha adquirido mayor importancia en la era de la medicina genómica, donde las diferentes categorías de pacientes definidas genéticamente reciben terapia tumoral dirigida a su tipo concreto de enfermedad (75).

El origen de la evaluación de la respuesta tumoral surgió en 1981 cuando Miller et al (76) describieron sus fundamentos, enfatizando la importancia de un “lenguaje común”, que pudiera ser utilizado para evaluar resultados, así como la necesidad de principios generales para informar y evaluar los datos. Respondiendo a estas necesidades, dichos autores introdujeron: a) el concepto de medida de la enfermedad, en la cual la lesión puede ser medida en dos dimensiones, b) la definición y categorización objetiva del término “respuesta” (subdividiéndola en completa, parcial o progresión de la enfermedad) y c) guías para determinar la respuesta global y la duración de la respuesta. En definitiva, Miller et al. asentaron las bases de una terminología común que permitió hacer comparaciones efectivas de resultados ante diferentes tratamientos antitumorales (76).

### 2.4.1 Criterios de valoración de la respuesta terapéutica: criterios WHO y RECIST

Los métodos más utilizados en la evaluación de la respuesta terapéutica de los tumores sólidos eran los de la Organización Mundial de la Salud (criterios WHO), introducidos en 1979 (77), y los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), publicados en el 2000 y revisados en el 2009. Los criterios WHO utilizan medidas bidimensionales mientras que los RECIST emplean el diámetro mayor unidimensional de las lesiones (78,79). Ambos asignan 4 categorías de respuesta: respuesta completa, parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad. No obstante, ambos planteaban limitaciones que se traducían en importantes variaciones de medida intra e interobservador. Por ello, surgió la revisión de la antigua versión RECIST 1.0, publicándose la versión RECIST 1.1, que es el método universal para valorar radiológicamente la respuesta al tratamiento antitumoral del cáncer de pulmón, ya sea mediante quimioterapia, radioterapia o nuevos tratamientos dirigidos.

Las modificaciones más importantes que aporta la actualización 1.1 de los criterios RECIST son:

- La reducción del número de lesiones diana (máximo de 5, sólo 2 por órgano), eligiendo las mayores y más fácilmente reproducibles. Las lesiones deben ser medibles, es decir, deben tener un diámetro máximo  $\geq 10$  mm en el plano axial. RECIST 1.1 admite medidas sagitales o coronales si las reconstrucciones son isotrópicas (78).
- La medida de las adenopatías en el eje corto y la inclusión de las mismas como lesiones diana cuando su tamaño (en eje corto) sea mayor de 15 mm.
- La mención especial a las lesiones óseas, quísticas o previamente irradiadas. Las metástasis óseas líticas o mixtas también pueden ser lesiones diana si tienen un componente de partes blandas medible. Las metástasis quísticas pueden ser diana

pero es preferible usar lesiones sólidas. Las lesiones localizadas en áreas previamente irradiadas deben considerarse no medibles, al menos que se demuestre su progresión.

#### **2.4.2 Limitaciones de los criterios RECIST 1.1**

RECIST 1.1 es un método radiológico sencillo, rápido y fiable para valorar la respuesta al tratamiento (originariamente la respuesta a la quimioterapia citotóxica). Pero en determinadas ocasiones no se relaciona bien con la situación clínica del paciente, pues no refleja todos los patrones de respuesta y progresión en los tumores tratados con terapias dirigidas.

- Cavitación. Una de sus limitaciones significativas en el cáncer de pulmón es la evaluación de la cavitación de las lesiones ya que el carcinoma de pulmón de células no pequeñas tratado con terapia antiangiogénica como el bevacizumab frecuentemente muestra cavitación. Se ha propuesto un método alternativo de medida para las lesiones cavitadas que consiste en utilizar el diámetro de Crabb como diámetro alternativo al RECIST. Consiste en restar al diámetro máximo del RECIST el diámetro de la cavitación, lo que permite determinar mejor la respuesta de las lesiones diana al tratamiento (80) (Figura 17).

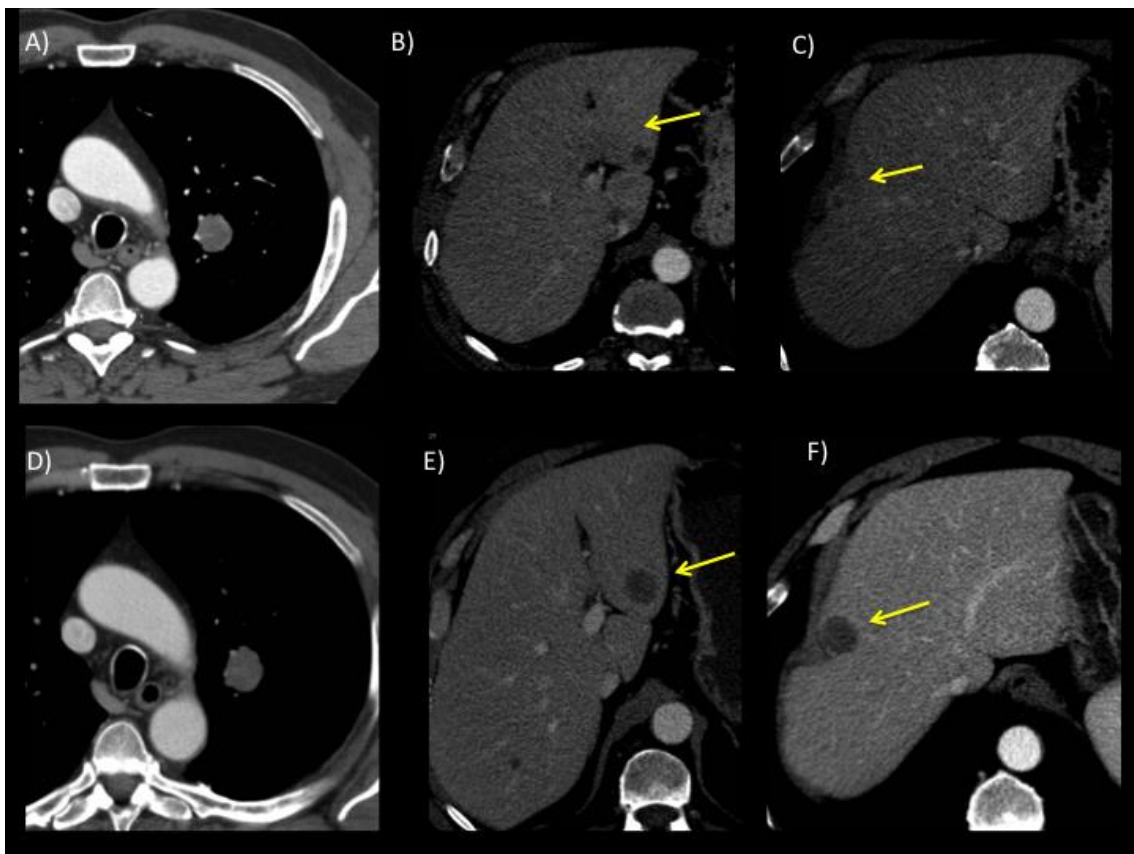


**Figura 17.** Ejemplos de cavitación en adenocarcinomas de pulmón no mutados en tratamiento con carboplatino, paclitaxel y bevacizumab. La imagen A y la imagen C muestran las características de dos lesiones previas al inicio del tratamiento y las imágenes B y D la respuesta del tumor al tratamiento 4 meses más tarde. En ambos casos, la lesión tumoral se ha cavitado y ha disminuido (imagen B) o desaparecido (imagen D) el componente sólido de la lesión. Para medir las lesiones que cavitan tras el tratamiento se ha propuesto el diámetro de Crabb como diámetro alternativo al RECIST. El diámetro de Crabb se obtiene midiendo el diámetro total de la lesión y restándole el diámetro de la cavitación.

- Respuesta lenta. Se ha observado que agentes como el gefitinib o el erlotinib provocan respuestas tumorales discretas de larga duración o estabilizaciones prolongadas de la enfermedad que RECIST 1.1 no tiene en cuenta. En pacientes tratados con inhibidores del EGFR o del ALK, está indicada la terapia de mantenimiento con estos fármacos (la no suspensión) aunque se observe “progresión de la enfermedad” mediante la valoración RECIST. El motivo radica en que estos tratamientos parecen provocar una respuesta inicial muy significativa, seguida de una



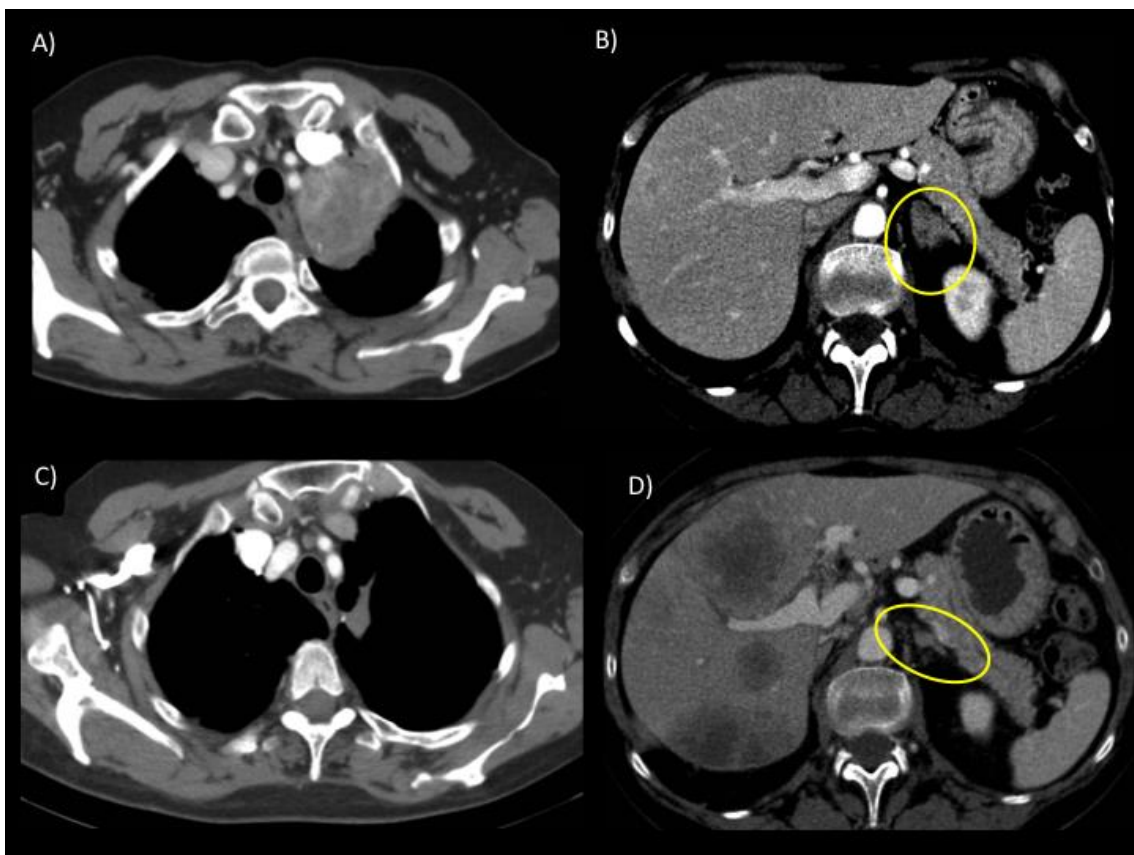
progresión muy lenta a lo largo de los meses, permaneciendo los pacientes relativamente asintomáticos. El hecho de presentar progresión por RECIST, ya no es un criterio para suspender un tratamiento. Por tanto, parece que los criterios tradicionales ya no pueden proporcionar la información necesaria para tomar decisiones terapéuticas y es imperativa la necesidad de definir y analizar por imagen los patrones de crecimiento lento (75) (Figura 18).



**Figura 18.** Cáncer de pulmón pobremente diferenciado de células grandes EGFR mutado en tratamiento con carboplatino, paclitaxel y erlotinib. Las imágenes A, B y C representan el tumor en el LSI y la presencia de dos metástasis hepáticas. Las imágenes D, E y F muestran la TC de control 3 meses tras el inicio del tratamiento. La lesión del pulmón no se ha modificado y permanece estable. Las lesiones hepáticas han aumentado de tamaño pero disminuido su atenuación debido a que se han necrosado. La necrosis es un tipo de respuesta observada con los nuevos tratamientos como los inhibidores de la tirosín quinasa del receptor de crecimiento epidérmico.

## Introducción

- Necrosis. La atenuación de las lesiones puede cambiar por la presencia de necrosis o hemorragia (Figura 19). Un estudio de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) valoró la necrosis midiendo las unidades Hounsfield antes y después del tratamiento (81). Con sus resultados, se han propuesto unos criterios de respuesta (criterios de Choi) que incluyen la atenuación tumoral y que se han incorporado en algunos estudios para valorar la respuesta pulmonar a los tratamientos antiangiogénicos (82).



**Figura 19.** Ejemplo de respuesta al tratamiento de adenocarcinoma EGFR mutado en el ápex pulmonar izquierdo con una metástasis adrenal. Las imágenes A y B son previas al tratamiento y las imágenes C y D se corresponden con el control realizado 6 meses después del inicio del mismo. Se observa una espectacular disminución de tamaño de la lesión principal y de la metástasis adrenal. Sin embargo, hay una progresión de la enfermedad a nivel hepático, habiendo aparecido varias lesiones en ambos lóbulos.

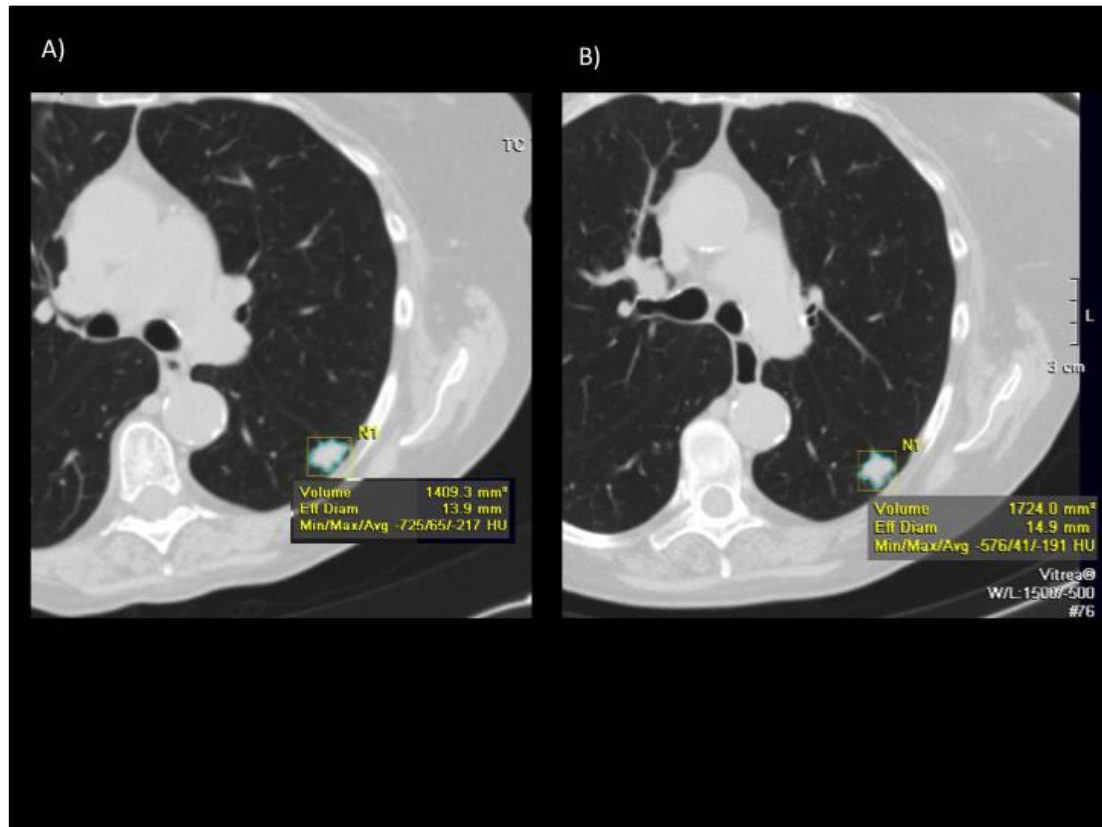
### **2.4.3 Papel de las nuevas técnicas de imagen en la valoración de la respuesta al tratamiento en el cáncer de pulmón**

Gracias al avance de la tecnología y a los requerimientos de las innovaciones terapéuticas, actualmente se han desarrollado diversas técnicas de imagen que ayudan a valorar la caracterización, evaluación, respuesta al tratamiento y seguimiento de los tumores. En el cáncer de pulmón está resultando de gran utilidad el uso del volumen tumoral, la perfusión, las técnicas de difusión y la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG o nuevos marcadores.

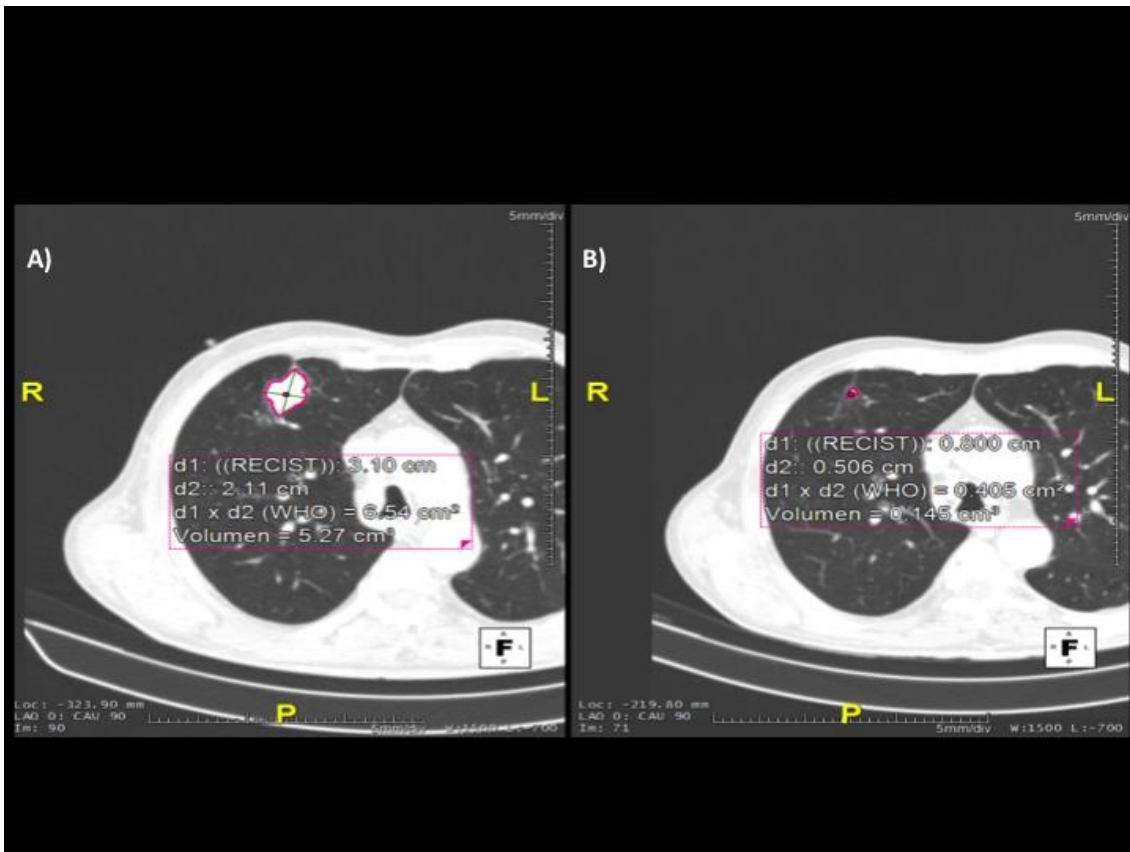
- TC volumétrica y volumen tumoral. Gracias a los avances técnicos de la TC multidetector, se pueden realizar estudios con adquisiciones volumétricas y *voxels* isotrópicos. Con ellos se han desarrollado las técnicas de medida en tres dimensiones que calculan volúmenes (Figuras 20 y 21).

Múltiples estudios han demostrado que en el cáncer de pulmón, la medida del volumen del tumor es más reproducible que la del diámetro mayor en un solo plano, con mejor concordancia intra e interobservador (83–85). Las medidas volumétricas tienen mayor sensibilidad para detectar respuestas parciales y progresión, lo que podría permitir una detección más temprana de las mismas logrando cambios más precoces en el manejo de los pacientes. Incluso se ha llegado a proponer la utilidad de las medidas volumétricas para distinguir entre los tumores con mutaciones del EGFR de los que no la tienen, pues durante el tratamiento con gefitinib, el volumen tumoral disminuye en los pacientes que presentan la mutación (86). También se está intentado correlacionar el volumen tumoral con la supervivencia en pacientes con carcinoma de células no pequeñas avanzado, pues parece que cuanto mayor sea el volumen tumoral global previo al tratamiento con quimio-radioterapia, menor será la supervivencia de

los pacientes. No obstante, la utilidad de la volumetría como marcador predictivo de supervivencia aún no ha sido establecida (87–89).

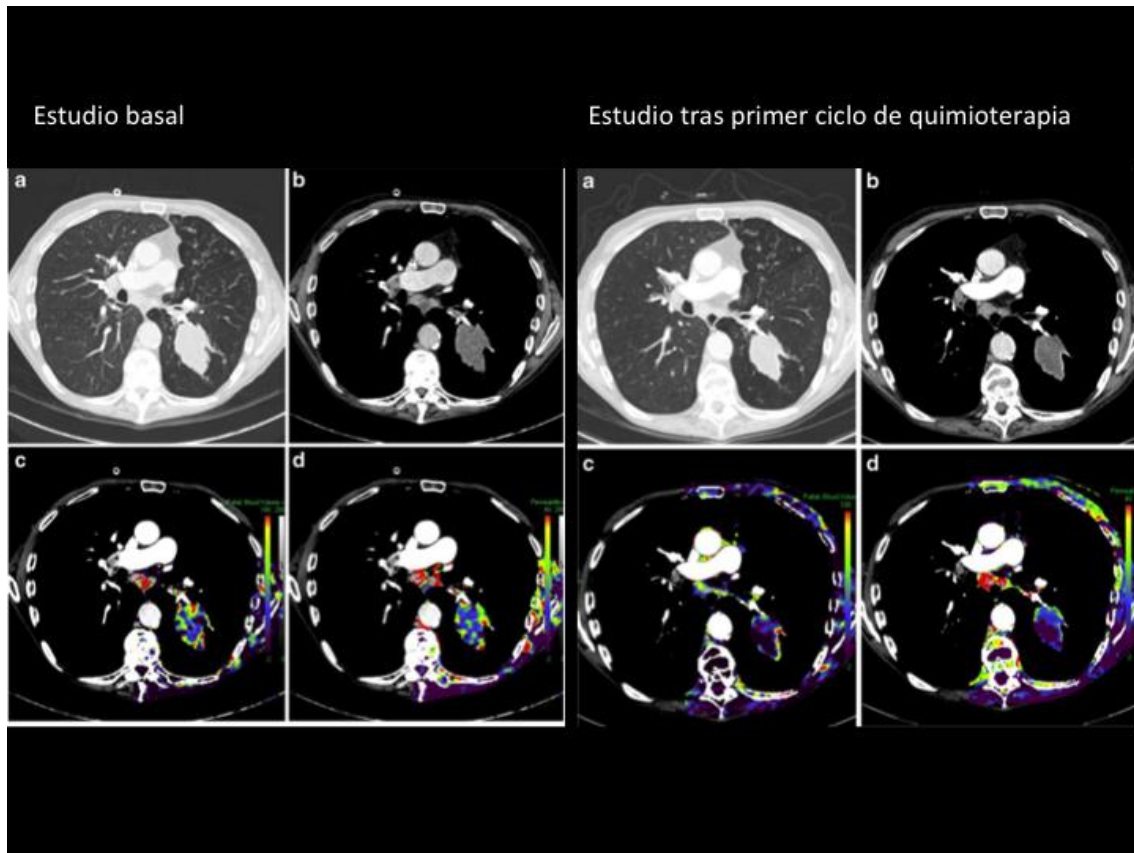


**Figura 20.** Utilidad de la volumetría en el seguimiento y manejo de los nódulos pulmonares. Se observa una imagen nodular de contornos discretamente espiculados en segmento superior del lóbulo inferior izquierdo (LII) (imagen A). El control de la lesión realizado a los 6 meses muestra leve incremento de la misma, que se hace patente con la medida volumétrica y podría pasar desapercibido si simplemente se hubiese realizado una medida del diámetro mayor de la lesión en el plano axial.



**Figura 21.** Utilidad de la volumetría en la valoración de la respuesta al tratamiento. Paciente con adenocarcinoma pulmonar ALK+ tratado con inhibidor de la tirosín quinasa. El control de la lesión realizado a los seis meses (imagen B) muestra una clara reducción del volumen tumoral.

- TC de perfusión. La técnica de imagen funcional más utilizada en el cáncer de pulmón es la TC de perfusión, que permite evaluar la vascularización tumoral analizando temporalmente los cambios de atenuación en los vasos sanguíneos y en los tejidos, adquiriendo rápidamente series de imágenes con contraste intravenoso (Figura 22). Los parámetros que emplea son el flujo sanguíneo, el volumen sanguíneo y la permeabilidad, que se ha relacionado con la angiogénesis, la vascularización tumoral y con la necrosis. Todos ellos son útiles para valorar la respuesta tumoral en pacientes tratados con fármacos antiangiogénicos. La TC de perfusión se presenta como una técnica adecuada para valorar la respuesta al tratamiento y también para predecirla, al ser capaz de detectar cambios precoces en la vascularización tumoral (56,90,91).



**Figura 22.** Paciente de 62 años con adenocarcinoma en el LII. Cortes axiales de TC en ventana de pulmón y de mediastino (imágenes superiores) y con técnica de perfusión (imágenes inferiores). A la izquierda se muestran 4 imágenes del estudio basal del paciente y a la derecha el control del mismo paciente tras el primer ciclo de quimioterapia con tratamiento antiangiogénico. El estudio funcional detecta disminución en la vascularización tumoral que refleja respuesta al tratamiento, a pesar de que el tamaño de la lesión no se ha modificado y muestra estabilidad según criterios RECIST. Los efectos terapéuticos de los tratamientos antiangiogénicos pueden ser detectados por técnicas de perfusión antes de que tengan lugar cambios en el tamaño tumoral. La TC de perfusión se plantea como una herramienta no invasiva de monitorización de respuesta a tratamientos (especialmente antiangiogénicos). Tomado de Tacelli N. et al (91).

Algunos estudios han intentado predecir supervivencia en base a parámetros de perfusión (92–94). Con ellos se ha hecho patente la necesidad de establecer umbrales para los cambios en la perfusión tumoral experimentados durante el tratamiento oncológico, que puedan predecir supervivencia, pues la correlación de los parámetros

de perfusión con los patrones de respuesta establecidos por RECIST no es válida a largo plazo.

Una de sus principales limitaciones para extender su uso en ensayos clínicos es la reproducibilidad de sus resultados debido a la gran variedad de protocolos existentes y las diferencias en las marcas comerciales. Para lograr solucionar este problema, en 2012 se han publicado unas guías que unifican conceptos y establecen protocolos de TC de perfusión en ensayos clínicos (95). Se recomienda usar el mismo *software* a la hora de realizar medidas antes y después de un tratamiento, recogiendo en el informe el tipo de *software* usado en el estudio (96).

- Tomografía computarizada con energía dual (TCED). Estos novedosos equipos de última generación adquieren estudios con distintos espectros de rayos X facilitando la caracterización de determinados elementos químicos y se adentran en el campo del análisis funcional, al permitir detectar alteraciones funcionales en ausencia de anomalías morfológicas.

Mediante la perfusión, con el mapeo del yodo y su cuantificación, es posible diferenciar necrosis de tumor viable, aunque no ayude a diferenciar tumor de atelectasia o fibrosis postradioterapia. También permite controlar los tumores tratados con termoablación, para identificar los restos del tumor viable y diferenciarlos de la hemorragia o la necrosis, incluso a los pocos días de haber realizado el procedimiento (97).

Por otro lado, parece existir una moderada correlación entre el valor estándar de captación o *Standardized Uptake Value* (SUV) máximo y el realce máximo de yodo con la TCED en todos los tumores y, sobre todo, en el carcinoma de pulmón de célula no

pequeña, lo que podría convertir a la TCED en un útil sustituto de la medicina nuclear en la evaluación de la respuesta terapéutica (98).

Esta técnica también ha mostrado su valor en la caracterización de los nódulos pulmonares mediante estudios de perfusión, pues puede ayudar a distinguir mejor entre calcificaciones y captación de yodo. También se está estudiando su precisión para clasificar los nódulos pulmonares en malignos y benignos, basándose en los diferentes grados de realce de dichos nódulos (98).

- Imagen funcional con RM dinámica y RM de difusión. El desarrollo de la RM con contraste con técnica dinámica ha permitido una evaluación detallada y no invasiva de la perfusión y la vascularización tumoral, proporcionando parámetros farmacocinéticos cuantitativos y sin el uso de radiación ionizante (99). Tanto esta técnica como las imágenes potenciadas en difusión (que permiten detectar las diferencias en el movimiento browniano de las moléculas del agua en los tejidos) han sido empleadas para diferenciar nódulos pulmonares benignos y malignos. A día de hoy, las dos son objeto de ensayos e investigaciones para lograr determinar su utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento del carcinoma no microcítico.

Como la RM dinámica refleja la vascularización tumoral, es una técnica que puede ser útil para evaluar a los pacientes tratados con fármacos inhibidores de la angiogénesis como los anti-factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Se han estudiado distintos parámetros de la RM dinámica intentando correlacionarlos con la respuesta a tratamientos antitumorales en el cáncer de pulmón avanzado. Los distintos estudios han evaluado, por ejemplo, la pendiente de la curva señal-tiempo, la pendiente del realce de la lesión antes-después de tratamiento con quimio o radioterapia, la



constante de transferencia ( $K^{trans}$ ) antes y después del tratamiento con erlotinib y bevacizumab o la constante de transferencia y el coeficiente de extracción ( $k_{ep}$ ) tras el uso de sorafenib (75).

La RM de difusión también es un potencial marcador asociado a la respuesta tumoral y a la supervivencia. Se han correlacionado los aumentos en los valores del ADC (*apparent diffusion coefficient* o coeficiente de difusión) después del tratamiento con quimioterapia, con aumentos en la supervivencia y en la progresión libre de enfermedad (75).

Es decir, que los parámetros proporcionados por la RM podrían aportar información adicional acerca de los cambios biológicos que tienen lugar en el tumor como respuesta a los tratamientos. Los cambios en estos parámetros están asociados con cambios en la vascularización tumoral, evaluada por la cantidad de microvasos y proporcionando información de los mecanismos antitumorales de la terapia antiangiogénica. En los próximos años, debe lograrse una estandarización en las técnicas de adquisición de la imagen, su proceso y su análisis así como determinar el rango de variabilidad de las medidas y establecer criterios de respuesta.

- PET. Mediante el uso de un análogo de glucosa como trazador, la PET  $^{18}F$ -FDG permite una evaluación no invasiva del incremento patológico del consumo de glucosa que presenten las células tumorales. Los parámetros cuantitativos más utilizados son el valor estándar de la captación (SUV) y el SUV máximo (SUVmax). Aunque la PET con FDG se emplea en la práctica clínica diaria en la diferenciación de nódulos pulmonares benignos y malignos y en la estadificación del cáncer, en los últimos años, diversos estudios han sugerido que puede proporcionar información sobre las características

genómicas y moleculares del tumor, como por ejemplo, ayudar en la diferenciación entre tumores con mutaciones del EGFR de aquellos que no las tienen (100,101). En un estudio retrospectivo elaborado por Mak et al (100), se demostró que una alta avidéz por la FDG [SUVmax  $\geq 5$ ], se correlacionaba con EGFR de genotipo salvaje. También parece mostrar utilidad en la cuantificación de la respuesta metabólica de los tumores a las dianas terapéuticas valorando el porcentaje de descenso del SUVmax a las pocas semanas del inicio del tratamiento y correlacionándolo con la progresión libre de enfermedad y la supervivencia (102).

El papel de la PET en la evaluación de la respuesta terapéutica ha sido muy estudiado en la última década, apuntando a que puede ser capaz de detectar cambios en el metabolismo celular más rápido que las pruebas de imagen convencionales. Pero plantea el problema de la falta de consenso sobre su metodología, parámetros de medida y criterios de definición de respuesta, lo que impide disponer de un lenguaje común a la hora de describir respuestas terapéuticas (103).

Los avances en la imagen han posibilitado la introducción de un nuevo marcador para monitorizar la respuesta al tratamiento: la carga tumoral total o el “volumen metabólico tumoral” (MTV), que refleja el volumen de tejido tumoral con aumento de la captación de FDG y se presenta como un potencial factor pronóstico (104). Una alta carga tumoral antes del tratamiento usando PET-MTV, ha demostrado ser un factor independiente de mal pronóstico (104), asociado con menor supervivencia global (105).

Cada vez se utilizan más las medidas volumétricas para evaluar la carga tumoral total. Aquí el reto también es estandarizar las técnicas y los métodos de medida para lograr la homogeneidad de criterios entre instituciones. Un problema a la hora de interpretar

los valores cuantitativos de “carga tumoral total” es que se puede enmascarar la heterogeneidad tumoral en un mismo paciente, ya que la respuesta al tratamiento puede ser diferente por parte del tumor primario que por parte de las metástasis, o incluso entre las distintas lesiones metastásicas. De hecho, el tema de la heterogeneidad tumoral representa un reto radiológico y oncológico hoy en día. Debido a la capacidad de la PET para detectar cambios metabólicos y funcionales durante el tratamiento, podría ser una de las mejores herramientas para visualizar las variaciones/heterogeneidad en el comportamiento tumoral (75).

Aunque la  $^{18}\text{F}$ -FDG es el trazador más usado en imagen oncológica y PET, se están comenzando a utilizar nuevos radiofármacos para visualizar el comportamiento biológico del tumor, como proliferación, hipoxia y apoptosis. Así, por ejemplo, la 18 fluorotimidina ( $^{18}\text{F}$ -FLT) es uno de los marcadores cuya captación se relaciona con proliferación celular y su uso como predictor de respuesta a tratamiento y supervivencia está en fase de investigación (106). Además, se están usando agentes anticancerígenos (como el erlotinib o el gefitinib) radiomarcados para ver y cuantificar la concentración del fármaco in vivo y también con el propósito de identificar en qué zonas se deposita. Esto último permite identificar lesiones tumorales que en principio no eran visibles en la PET con FDG (107).



### 3. EVALUACIÓN DE LA OPERABILIDAD

#### 3.1. OBJETIVOS E INDICACIÓN DE LA CIRUGÍA

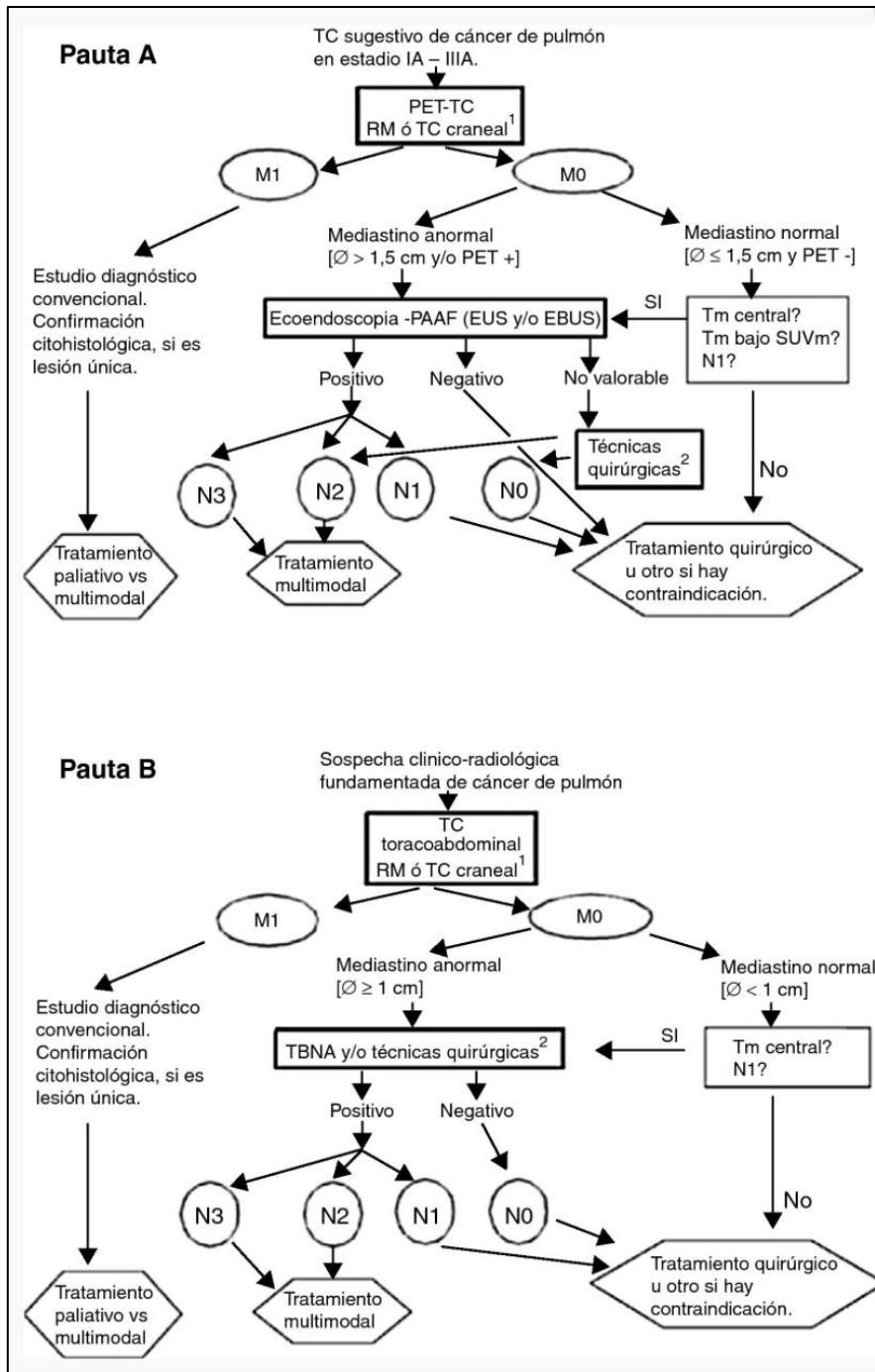
La única opción de curación en un paciente con carcinoma broncogénico no microcítico es la cirugía. Sus recomendaciones, criterios de inclusión e indicaciones fueron revisadas en el consenso ESTS-ERS (*European Society of Thoracic Surgeons* y *European Respiratory Society*) de 2009 (108) y complementadas por la *British Thoracic Society* y la *Society for Cardiothoracic Surgery* en 2010 (109).

Un primer aspecto esencial es diferenciar el concepto de *resecabilidad* del de *operabilidad*. Un tumor es resecable cuando técnicamente es posible su exéresis de forma completa. Un paciente es operable cuando va a poder tolerar la anestesia y los cambios metabólicos o vasculares que pueden aparecer durante y después de la cirugía, así como cuando va a poder vivir con los déficits funcionales postoperatorios originados por la resección de los márgenes suficientes (110).

##### 3.1.1 Criterios de resecabilidad

La resección quirúrgica con fines curativos dependerá de criterios ligados a la extensión anatómica de la enfermedad y al estado físico del paciente, aunque los criterios no son algo estático y pueden variar según las circunstancias del paciente.

Según la clasificación TNM, los criterios de resecabilidad aceptados en la actualidad incluyen los estadios IA, IB, IIA y IIB (es decir, tumores pequeños sin afectación ganglionar o exclusivamente con afectación ganglionar hilar) y el estadio IIIA por extensión local T3 o con ganglios hiliares positivos (111) (Figura 23 y 24).

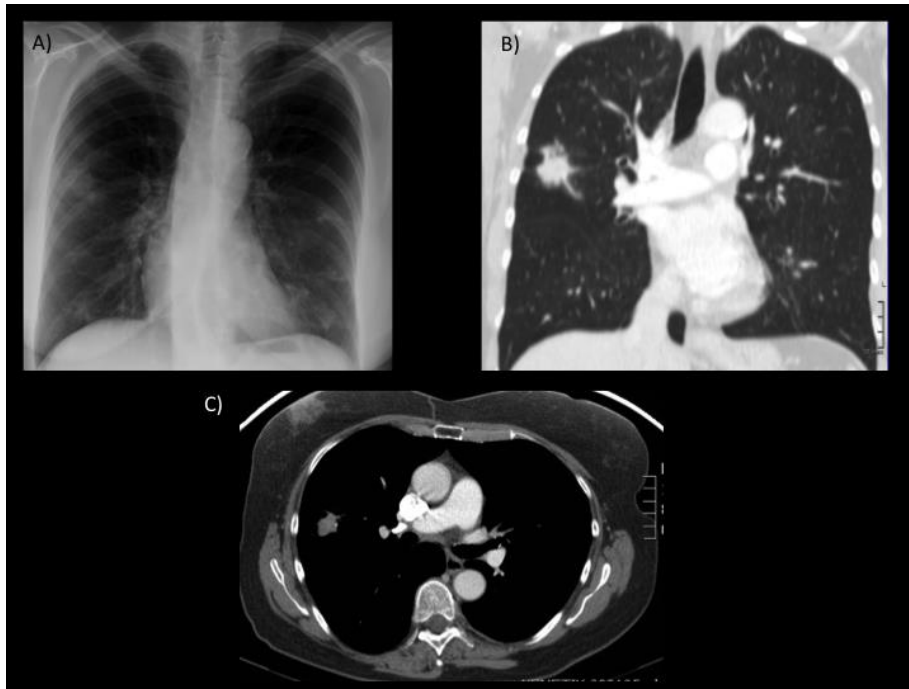


**Figura 23.** Pautas de estadificación del cáncer de pulmón. A) RM craneal para pacientes candidatos a tratamiento radical en estadio III. B) Técnicas quirúrgicas: se incluyen mediastinoscopia, mediastinotomía, mediastinoscopia cervical extendida, toroscopia, linfadenectomía mediastínica transcervical extendida (TEMLA) y linfadenectomía mediastínica videoasistida (VAMLA). Tomado de Sánchez de Cos J. et al (69).

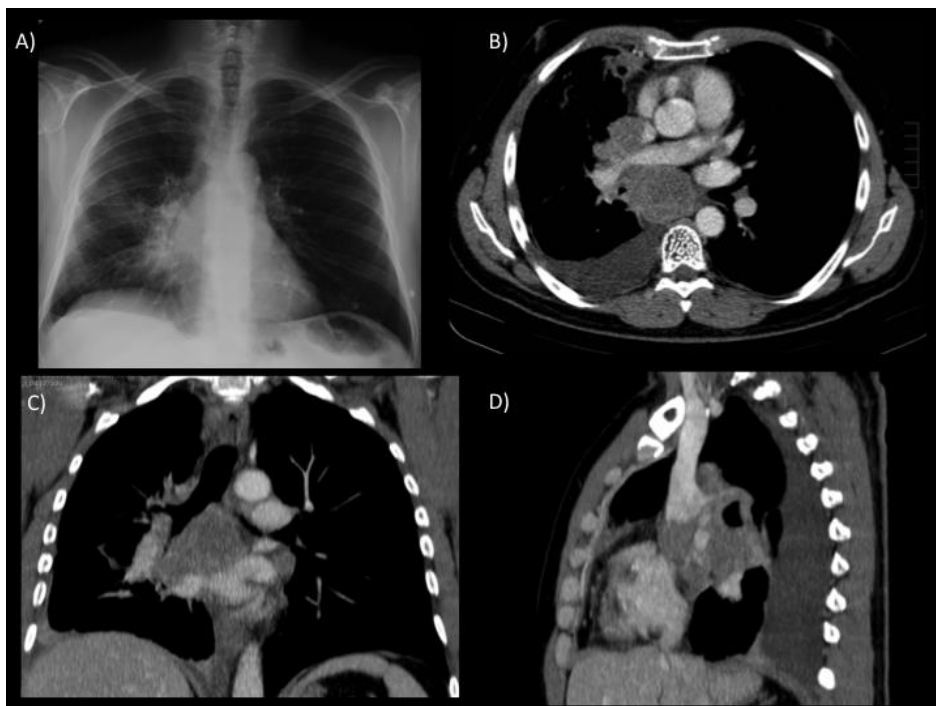
Los pacientes con estadios IIIA con afectación ganglionar mediastínica (N2) tienen escasa supervivencia con tratamiento únicamente quirúrgico. Actualmente, está establecido el beneficio de la administración de un régimen de poliquimioterapia neoadyuvante o de inducción, previo a la cirugía radical en los estadios IIIA técnicamente resecables (112).

Se han ampliado criterios de resección por extensión local T4, abarcando estructuras anatómicas cuya afectación se había considerado irresecable. Son pacientes sin adenopatías mediastínicas que requieren resección de la carina, la aurícula, la cava superior, la pared de la aorta o el cuerpo vertebral.

Salvo las excepciones previamente indicadas, los estadios IIIB y IV se consideran inicialmente irresecables (Figura 25). De forma estándar, la cirugía se contraindica en estadios IIIB con afectación ganglionar mediastínica contralateral o con un importante volumen tumoral e infiltración de las estructuras mediastínicas. Pero en los últimos años, debido a la mayor efectividad de la quimioterapia y la radioterapia, parece que la resección quirúrgica asociada a un tratamiento adyuvante multimodal en pacientes muy seleccionados, aumenta la supervivencia (113). No obstante, antes de tomar una decisión definitiva es crítico que estos pacientes sean evaluados de forma multidisciplinar.



**Figura 24.** Ejemplo de paciente con adenocarcinoma de pulmón con criterios de resecabilidad. Se puede apreciar una lesión de contornos espiculados y halo en vidrio deslustrado en el LSD. No se observan otras imágenes nodulares en el pulmón derecho ni el pulmón contralateral. No hay adenopatías hiliares ni mediastínicas de tamaño significativo ni se observaron metástasis a distancia. El paciente fue sometido a una lobectomía y la lesión fue resecada.



**Figura 25.** Ejemplo de cáncer de pulmón no resecable. Observamos una masa pulmonar de localización central, que invade ambos bronquios principales, las arterias pulmonares y cavidades cardiacas con derrame pleural derecho asociado. Debido a las relaciones del tumor con las estructuras mediastínicas, es un tumor T4 irresecable.



Una vez comprobada la operabilidad del paciente (que se comentará en páginas posteriores), la extensión local es la que dicta el procedimiento quirúrgico a seguir. Cualquier resección tumoral (neumonectomía, lobectomía o segmentectomía) se debe acompañar de una linfadenectomía mediastínica reglada, haya o no sospecha preoperatoria de afectación tumoral ganglionar. Las principales indicaciones de estos procedimientos son:

- *Lobectomía*. Indicada si la neoplasia se limita a un lóbulo y no hay afectación ganglionar. Generalmente, en carcinomas periféricos alejados de los bronquios principales y, sobre todo, en estadios T1 y T2.
- *Neumonectomía*. Indicada en todas las neoplasias que asientan o afectan por contigüidad al eje bronquial principal.
- *Resección sublobar*. Se puede plantear la segmentectomía o la resección en cuña en pacientes con estadios IA o IB, lesiones periféricas con funciones pulmonares límite que no soportarían una resección mayor. Este tipo de resección se acompaña de mayor porcentaje de recidivas locorregionales pero puede ser una opción terapéutica aceptable en determinadas situaciones (108).

La estadificación ganglionar intraoperatoria, junto a una exéresis pulmonar adecuada a la extensión del tumor y una resección de las estructuras afectadas, es la mejor forma de clasificación tumoral patológica. De hecho, resulta conocido que la afectación linfática se relaciona directamente con el pronóstico del CPCNP. La localización y número de estructuras ganglionares afectas influyen en la supervivencia y son claves en la toma de decisiones sobre la indicación de tratamientos. En 2001, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) elaboró un documento de consenso sobre la estadificación ganglionar intraoperatoria, estableciendo las formas

de estadificación y sus indicaciones (114). Este documento fue actualizado en 2006 por las guías de la ESTS (115).

### **3.2. DETERMINACIONES FUNCIONALES DE OPERABILIDAD**

Como ya se ha mencionado, la cirugía es la mejor opción curativa para los pacientes con carcinoma de pulmón localizado de célula no pequeña, pero un gran porcentaje de pacientes que lo padecen, presentan importantes comorbilidades que hacen que la resección pulmonar se asocie con un riesgo no despreciable de muerte perioperatoria y de complicaciones a largo plazo. Además, la mayoría de estos pacientes son fumadores con una función pulmonar alterada y con enfermedades asociadas al tabaco, que aumentan el riesgo perioperatorio. Por tanto, cuando se considera si un paciente puede someterse a cirugía curativa, debe evaluarse cuidadosamente la función pulmonar postquirúrgica para determinar si el paciente es operable. Resulta necesario identificar a los pacientes de alto riesgo quirúrgico para ofrecerles la mejor opción terapéutica posible, reduciendo el riesgo perioperatorio y la discapacidad pulmonar a largo plazo. Esto ha llevado al desarrollo de estrategias integradas de estimación de la función postoperatoria a partir de pruebas funcionales preoperatorias.

La evaluación prequirúrgica debe incluir una valoración cardiovascular. El riesgo que tienen estos pacientes de desarrollar complicaciones consecuencia del consumo del tabaco y la aterosclerosis, como isquemia miocárdica, edema pulmonar, fibrilación ventricular, bloqueos, o muerte de origen cardiaco tras la cirugía es del 2-3% (116). Existen múltiples algoritmos propuestos para la valoración cardiaca de la resección pulmonar y el manejo de estos pacientes (117).

Pero, sobre todo, en cualquier paciente que se pretenda someter a cirugía de resección pulmonar, resulta obligada una valoración de la operabilidad mediante la determinación de las diversas pruebas de función respiratoria, que se resumen a continuación (108,118).

### **3.2.1 Espirometría**

Es una prueba sencilla, barata y de gran reproducibilidad (119,120). Desde el punto de vista de la evaluación preoperatoria, los parámetros más importantes son el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) y la capacidad vital forzada (FVC), siendo el  $FEV_1$  el valor determinante para establecer si el paciente necesita otras pruebas o puede ser operado con bajo riesgo. Los datos publicados en los últimos años, recomiendan la expresión de estos parámetros como predicho de su valor de referencia en lugar del valor absoluto (110).

El  $FEV_1$  es un predictor independiente de morbilidad pulmonar y complicaciones cardiovasculares (121,122). Se admite como regla general que el mejor valor de corte para el  $FEV_1$ , por encima del cual el paciente tiene un bajo riesgo de complicaciones respiratorias, es el 80% de su valor predicho (123).

### **3.2.2 Capacidad de difusión de monóxido de carbono**

Proporciona información sobre la funcionalidad de la membrana alveolo-capilar y constituye el principal parámetro para valorar el intercambio gaseoso (124). Una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) reducida se asocia a un mayor riesgo de complicaciones pulmonares y mortalidad postoperatoria (125), haciendo de este parámetro un buen predictor de riesgo.

Se ha demostrado que la correlación entre el FEV<sub>1</sub> y la DLCO es pobre y que los valores predichos postoperatorios de DLCO (DLCO-ppo) constituyen un predictor de complicaciones cardiopulmonares y mortalidad, incluso en pacientes con valores normales de FEV<sub>1</sub> (126). Por ello, se recomienda la medida sistemática de la DLCO previa a la resección pulmonar, independientemente de los valores del FEV<sub>1</sub> (118).

Un valor de DLCO-ppo del 40% es el punto de corte más utilizado para distinguir entre pacientes con riesgo normal frente a los enfermos con riesgo alto. No obstante, debido a la mejoría en el manejo perioperatorio de los pacientes y las técnicas quirúrgicas, las recomendaciones de la ERS/ESTS sugieren bajar este punto de corte al 30% (108).

Las guías americanas establecen que si los valores predichos postoperatorios de FEV<sub>1</sub> y DLCO se encuentran por encima del 60% de su valor de referencia, no es necesario realizar más exploraciones funcionales, puesto que implican un bajo riesgo de muerte perioperatoria y complicación cardiopulmonar tras la cirugía (118). Sin embargo, cuando alguno de estos valores es inferior al 60% del predicho, resulta necesario evaluar la tolerancia al ejercicio.

### **3.2.3 Prueba de ejercicio**

Tiene como objetivo someter a todo el sistema cardiorrespiratorio a una carga que permita evaluar la reserva fisiológica de los sistemas que obtienen y transportan el oxígeno a los tejidos para estimar su disponibilidad tras la cirugía. Durante el ejercicio, el pulmón experimenta un aumento de la ventilación y del flujo sanguíneo para alcanzar un mayor consumo de oxígeno que satisfaga las demandas metabólicas. Estos cambios resultan similares a los observados en el periodo postoperatorio tras la resección pulmonar. De hecho, se considera que los pacientes que no pueden realizar

una prueba de esfuerzo, tampoco van a ser capaces de afrontar el estrés de la cirugía de resección o las potenciales complicaciones que surjan en el postoperatorio.

El procedimiento de elección para valorar la tolerancia al ejercicio es la prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo, que consiste en desarrollar un esfuerzo máximo, generalmente limitado por síntomas, en una bicicleta o en cinta rodante. La prueba está suficientemente estandarizada a partir de las normativas de la *American Thoracic Society* (ATS) (127). Durante el procedimiento, se monitoriza de forma continua la ventilación, el patrón respiratorio, la actividad electrocardiográfica, la frecuencia cardiaca, la producción de dióxido de carbono ( $V'CO_2$ ) y el consumo de oxígeno ( $V'O_2$ ). Este último es el parámetro que mejor refleja la tolerancia al ejercicio y por tanto, es el empleado en la evaluación de la operabilidad. Se recomienda su determinación en todo paciente con un  $FEV_1$  o una DLCO menores del 80% del valor predicho (108).

Existe amplio consenso en que pacientes con valores de  $V'O_2$  máximo superiores a 20 ml/kg/min o al 75% de su valor predicho pueden ser candidatos a neumonectomía de forma segura sin más pruebas, mientras que valores por debajo de 10 ml/kg/min o del 40% de su valor de referencia suponen un alto riesgo quirúrgico para cualquier tipo de resección y hacen al paciente inoperable (118). Bolliger fue el primero en demostrar que la probabilidad de desarrollar complicaciones en pacientes con un  $V'O_2$  máximo mayor del 75% del valor de referencia era del 10%, mientras que la probabilidad en aquellos pacientes con un  $V'O_2$  máximo inferior al 40% era del 90% (128). A su vez, valores de  $V'O_2$  máximo entre 10-15 ml/kg/min suponen un aumento del riesgo de muerte perioperatoria (129).

En ocasiones, la ausencia de tecnología adecuada en algunos centros donde se realizan

cirugías de resección pulmonar, hace que tengan que emplearse alternativas de cribado para seleccionar a los pacientes que deberán ser derivados a otro centro para realizar una prueba de ejercicio antes de la resección pulmonar. Los procedimientos más ampliamente utilizados con este fin son:

- *Prueba de las escaleras*. Consiste en que el paciente suba el máximo número de escaleras a su propio ritmo y pare por extenuación, disnea, fatiga o dolor torácico. El dato que se recoge es la altura recorrida (número de escalones subidos por su altura). Es un procedimiento simple, rápido y barato. Se ha demostrado correlación entre la altura subida y el consumo de oxígeno pico. Varios autores han señalado que el umbral por debajo del cual el paciente debe ser remitido para realizar una prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo corresponde a 22 metros (130). Por otro lado, caminar menos de 12 metros representa muy alto riesgo quirúrgico, por lo que dichos pacientes podrían ser directamente desestimados para cirugía (131). Las limitaciones de la prueba de las escaleras son la falta de estandarización (referida sobre todo a duración y velocidad del ascenso, número de pasos por piso y criterios de finalización), así como la dificultad para realizarla en el caso de algunas comorbilidades (enfermedades musculoesqueléticas, neurológicas o vasculares) (132). Las guías europeas recomiendan utilizar esta prueba como alternativa de bajo coste a la prueba de ejercicio convencional para discriminar a los pacientes que no van a presentar complicaciones (en general, aquellos que recorren más de 22 metros) (108).

- *Prueba de la lanzadera o shuttle walking test*. Consiste en solicitar al paciente que camine entre dos marcas situadas a una distancia de 10 metros, a una velocidad marcada por una señal acústica, que se va incrementando cada minuto, hasta que el paciente no sea capaz de mantener dicho ritmo (133). Parece que la distancia

caminada se correlaciona con el consumo de oxígeno pico, evidenciándose que los pacientes que caminan más de 400 metros tienen un  $V'O_2$  máximo medio superior a 15 ml/min/kg. Este punto de corte es el recomendado por la *British Thoracic Society* para hacer un cribado en los centros que no dispongan de prueba de ejercicio convencional (108,134). Si el paciente camina menos de 400 metros, realiza menos de 25 *shuttles* o experimenta una desaturación mayor de un 4% se le considera de alto riesgo y debe ser remitido para prueba de esfuerzo. Una de las principales limitaciones de esta prueba es que infraestima la capacidad de ejercicio en el rango bajo de los valores de la distancia recorrida, recomendando no excluir a los pacientes de un tratamiento quirúrgico sólo mediante esta prueba (134,135).

- *Prueba de caminata de 6 minutos*. Consiste en caminar la mayor distancia posible durante seis minutos. La interpretación de la distancia no ha sido bien estandarizada (131), por lo que el consenso europeo no recomienda usar esta prueba en la valoración prequirúrgica de los pacientes (108).

### 3.2.4 Otras pruebas

El valor predictivo de la gasometría arterial en la evaluación de la operabilidad para resección pulmonar es pequeño, pese a ser una prueba de rutina que se realiza en muchos pacientes que van a ser sometidos a una cirugía de tórax. Hay trabajos que sugieren que una presión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ) menor de 50 mmHg se asocia con complicaciones postoperatorias y se considera un factor de riesgo para la resección pulmonar, pero son pocos los estudios que analizan con exactitud el papel de la  $PaO_2$  en la valoración del riesgo preoperatorio (110). Clásicamente, la hipercapnia (presión arterial de dióxido de carbono o  $PaCO_2 > 45$  mmHg) era un criterio de contraindicación

para la cirugía. Sin embargo, hay autores que no han detectado un mayor riesgo de morbimortalidad por lo que, en sí mismo, no se le considera un criterio de exclusión (136,137).

La desaturación durante el ejercicio parece relacionarse con un alto riesgo de complicaciones cardio-respiratorias perioperatorias, especialmente cuando la desaturación es mayor del 4% (138). Pero los resultados obtenidos con esta prueba son contradictorios. Mientras que algunos estudios han encontrado relación entre la desaturación y el riesgo postoperatorio, otros autores no han hallado dicha relación (118,139).

Aunque la determinación del umbral láctico o la realización de estudios hemodinámicos durante el ejercicio pueden formar parte de la prueba de ejercicio cardio-respiratorio, requieren una mayor instrumentación del paciente, por lo que tienen un carácter más agresivo. Son técnicas que también se han propuesto en los exámenes de operabilidad, aunque al no existir evidencias de que superen a otros estudios menos invasivos o mejor estandarizados para predecir el riesgo, no se recomiendan de forma general (110).

Una vez determinados los parámetros preoperatorios, para cualquier parámetro de función pulmonar que se evalúe se debe calcular el valor predicho postoperatorio (ppo). Este valor constituye un dato fundamental en la evaluación de la operabilidad, sobre todo en los pacientes de alto riesgo. Se ha demostrado que el riesgo de complicaciones peri y postoperatorias está relacionado con los valores ppo de función pulmonar. Estos parámetros se pueden calcular por varios métodos, que se describirán más adelante, y las fórmulas empleadas varían en función de si el paciente va a someterse a una neumonectomía o a una lobectomía.



### **3.3. ALGORITMOS DE VALORACIÓN PREOPERATORIA DE OPERABILIDAD**

El empleo de algoritmos en la evaluación de la función pulmonar en pacientes candidatos a una cirugía de resección, tiene como objetivo estandarizar las pruebas diagnósticas para seleccionar mejor a los pacientes que pueden beneficiarse de una cirugía, disminuir la morbilidad y mortalidad postoperatoria, mejorar el cuidado de los enfermos y evitar costes innecesarios. Se han propuesto varios, aunque las variaciones entre ellos son mínimas. Uno de los más aceptados es el de Wyser et al (123), con el que se demostraron bajas tasas de complicaciones postoperatorias (11%) y de mortalidad. La *ERS/ESTS* publicó su algoritmo de actuación en 2009 (108) coincidiendo con Wyser et al. en la mayoría de los puntos, resumidos en estas premisas (Figura 26):

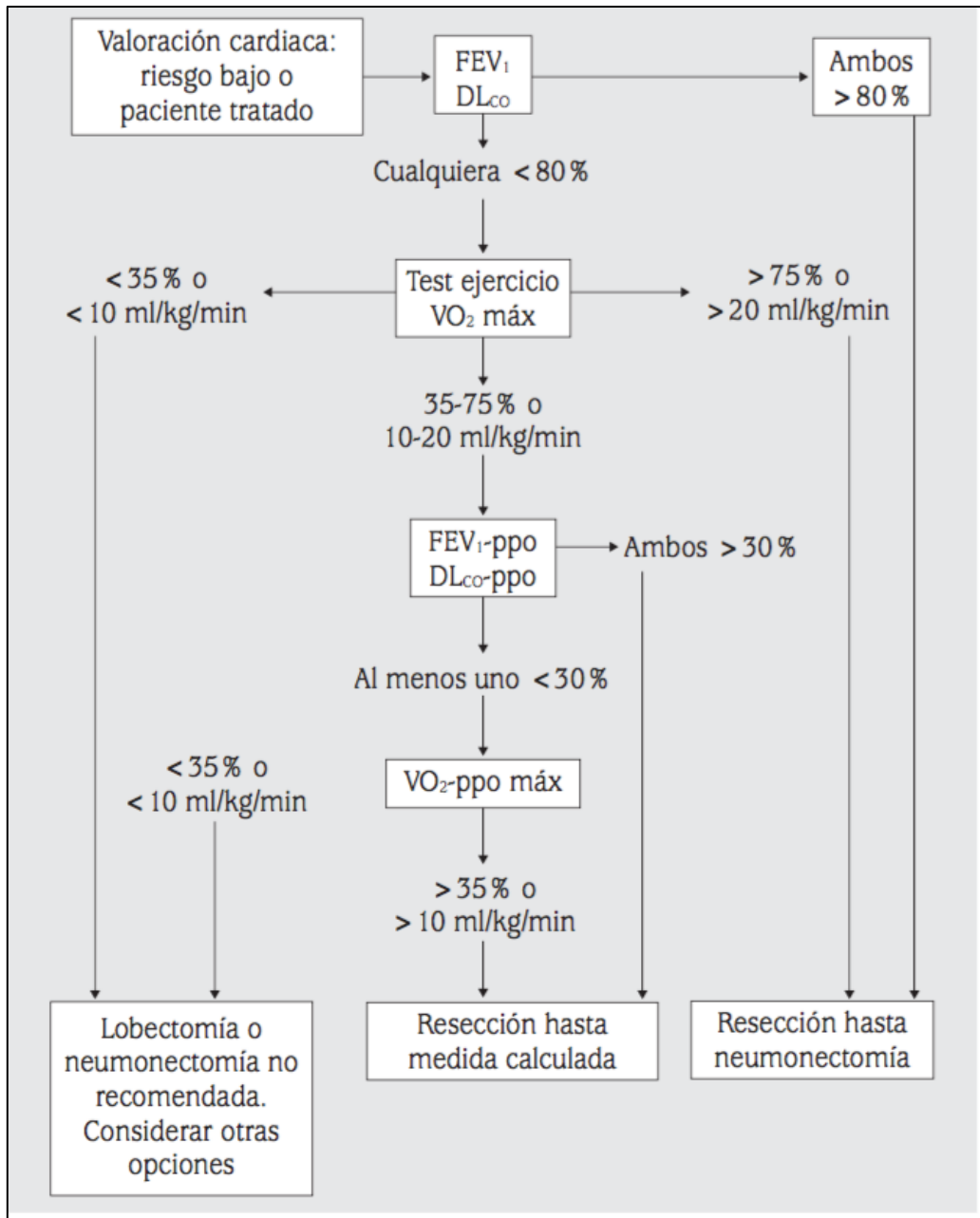


Figura 26. Algoritmo para la valoración de operabilidad propuesto por la ERS/ESTS (108)

- Si el FEV<sub>1</sub> y la DLCO son mayores del 80% del predicho, no se precisan pruebas adicionales.
- Si alguno de los dos parámetros o ambos son menores del 80%, se debe realizar una prueba de ejercicio para determinar el consumo de oxígeno máximo (V'O<sub>2</sub>max).
- Si el V'O<sub>2</sub>max es menor del 35% o de 10 ml/kg/min el paciente es inoperable. Si

el  $V'O_2\text{max}$  fuese mayor del 75% o de 20ml/kg/min podría estar indicada cualquier resección. Si el  $V'O_2\text{max}$  está entre estos valores de corte, se recomienda calcular los valores predichos postoperatorios ( $FEV_1\text{-ppo}$  y  $DLCO\text{-ppo}$ ).

- Si el  $FEV_1\text{-ppo}$  y la  $DLCO\text{-ppo}$  son mayores del 30% del teórico, estaría indicada la resección pulmonar según la extensión calculada, mientras que si al menos uno de estos parámetros es menor del 30% del valor predicho, habría que calcular el  $V'O_2\text{max-ppo}$ .
- Si el  $V'O_2\text{max-ppo}$  es superior al 35% de su valor de referencia o a 10 ml/kg/min, estaría indicada la resección según la extensión calculada. Si por el contrario, su valor es menor a este punto de corte, no se recomendaría realizar neumonectomía ni lobectomía.

En 2013, se publicaron las guías americanas para estandarizar la evaluación fisiológica del paciente con cáncer de pulmón candidato a tratamiento quirúrgico, cuyas recomendaciones son muy similares, aunque existen algunas diferencias (118). Las guías americanas recomiendan medir en todos los pacientes el  $FEV_1$  y la  $DLCO$  y calcular directamente a continuación los valores predichos postoperatorios para continuar con la valoración de los pacientes. Si el  $FEV_1\text{-ppo}$  y la  $DLCO\text{-ppo}$  son mayores del 60% del valor predicho, no se necesitan más pruebas. Si estuvieran entre el 30 y el 60%, estaría recomendada la realización de una prueba de ejercicio de baja tecnología. Si ambos parámetros fueran menores del 30% del valor predicho, se recomienda la realización de una prueba de ejercicio convencional para medir el  $V'O_2\text{max}$  y posteriormente calcular el  $V'O_2\text{max-ppo}$ . Esta propuesta coincide con las guías

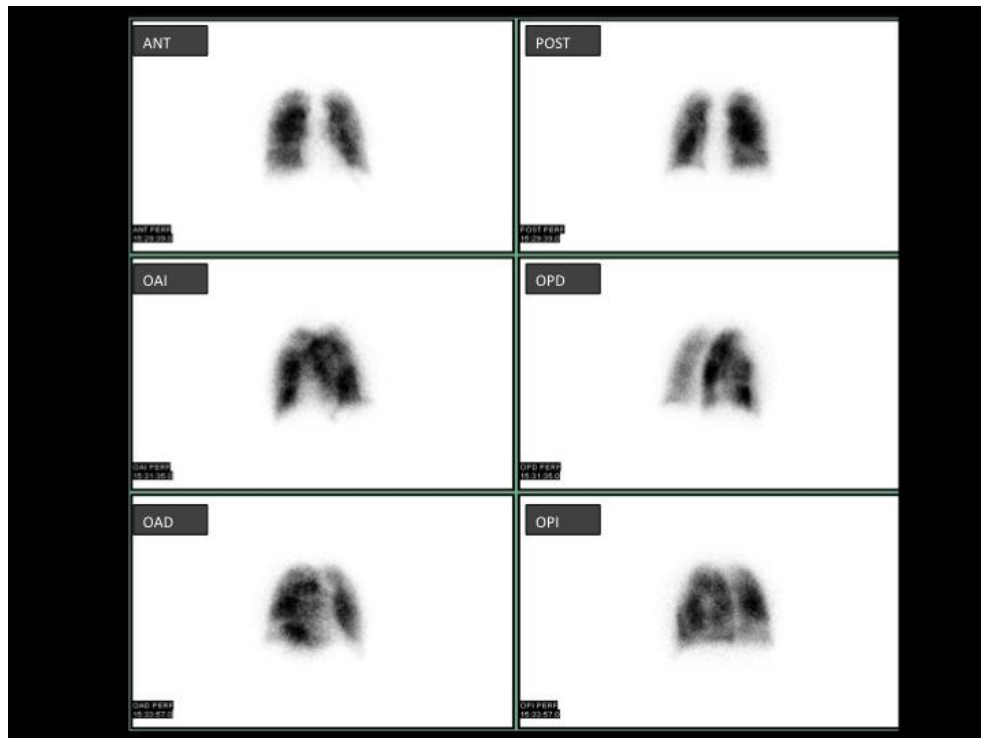
europeas en que si el  $V'O_2$ max-ppo es menor de 10ml/kg/min o del 35% de su valor predicho, el paciente es considerado de alto riesgo quirúrgico. Las opciones que deberían ofrecerse a estos pacientes serían, o bien una cirugía mínimamente invasiva, una resección sublobar, o tratamientos no quirúrgicos.

### 3.4 LA PREDICCIÓN DE LOS VALORES POSTOPERATORIOS

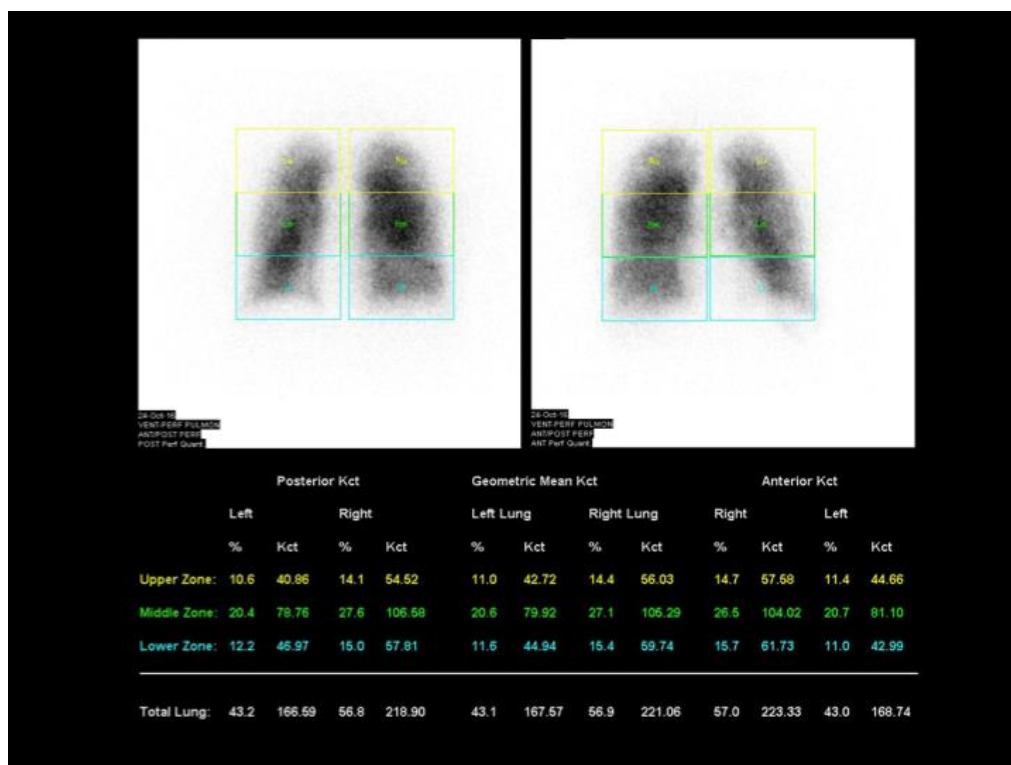
#### 3.4.1 Los procedimientos clásicos

A día de hoy, los dos métodos más empleados en la práctica clínica para la predicción de los valores postoperatorios son el contaje de segmentos (que se basa en el número de segmentos que quedarán después de la resección, tras descontar el número de segmentos no obstruidos que se van a resear) y el método de cálculo que utiliza la gammagrafía (de perfusión, generalmente) pulmonar.

- La **gammagrafía de perfusión** es el método más empleado para predecir la función pulmonar postoperatoria en los pacientes que van a ser sometidos a una neumonectomía (118,134). Valora la distribución del flujo sanguíneo en los pulmones basándose en la radiación emitida por un isótopo. Se emplean macroagregados de albúmina (MAA) marcados con tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ), que es captado por los pulmones tras ser inyectado por vía endovenosa (140) (Figura 27). El porcentaje de radioactividad se relaciona con la función pulmonar, siendo el pulmón derecho el de mayor tamaño (55% de la radiación total), mientras que el izquierdo es responsable del 45% restante (Figura 28).



**Figura 27.** Estudio de perfusión pulmonar con MAA-Tc99m en proyecciones anterior, posterior, oblicuas anteriores y oblicuas posteriores derecha e izquierda. Se observa una distribución irregular de los macroagregados con áreas de hipoperfusión parcheada en el pulmón derecho.



**Figura 28.** Imagen de la cuantificación de la perfusión pulmonar obtenida mediante gammagrafía con proyecciones anterior y posterior. El programa calcula los porcentajes de la distribución de la perfusión pulmonar total, del pulmón derecho e izquierdo individualmente y de cada uno de ellos segmentado en tercios.

El cálculo del FEV<sub>1</sub>-ppo en pacientes candidatos a neumonectomía, a partir del FEV<sub>1</sub> preoperatorio y de la gammagrafía de ventilación perfusión se realiza con la siguiente fórmula:

$$FEV_{1-ppo} = FEV_{1 \text{ preoperatorio}} \times [1 - (\% \text{ de la perfusión del pulmón que va a ser resecado})].$$

Y en el caso de lobectomía:

$$FEV_{1-ppo} = FEV_{1 \text{ preoperatorio}} \times [1 - (\% \text{ de la perfusión del pulmón a resecar}) \times (n^{\circ} \text{ de segmentos del lóbulo a resecar} / n^{\circ} \text{ de segmentos en el pulmón})].$$

No obstante, es necesario mencionar que la gammagrafía no ha sido muy utilizada en la valoración funcional de pacientes que van a ser sometidos a una lobectomía por la dificultad en la interpretación de la contribución individual de cada uno de los lóbulos a la totalidad de la ventilación y la perfusión (141). Es por eso, que varios artículos refieren que el cálculo de segmentos puede ser el más indicado en el caso de este tipo de resecciones, pudiendo predecir la función postoperatoria con similar precisión a la gammagrafía (142).

La gammagrafía de ventilación también se puede usar para predecir la función pulmonar postoperatoria. Para realizar el estudio gammagráfico de la ventilación se utilizan aerosoles radiomarcados (el isótopo más usado es el <sup>99m</sup>Tc) o gases inertes como el xenón o el kriptón (<sup>133</sup>Xe y <sup>81m</sup>Kr), que una vez inhalados se distribuyen de la misma forma que el aire atmosférico. Ofrece la ventaja de requerir menor radiación y prescindir del uso de agujas (140).

La correlación obtenida entre el FEV<sub>1</sub> postoperatorio real y el predicho utilizando la gammagrafía de ventilación o de perfusión es variable, con unos coeficientes de

correlación entre 0,67 y 0,9 (143–150). En general, ambas técnicas ofrecen una buena predicción de la función pulmonar postoperatoria de forma individualizada, aunque existen discrepancias a la hora de determinar cuál sería la más idónea. Los estudios clásicos en los que se basan las guías europeas y americanas recomiendan la realización de la perfusión (143,144), ya que la mayoría de ensayos y publicaciones se han realizado con esta técnica (143–145,151,152). Pero estudios más recientes reflejan que se obtienen cifras de correlación más altas con la gammagrafía de ventilación, aunque es cierto que sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas, por lo que seguiría estando aceptado realizar perfusión en la práctica diaria (146). Lo que sí está claro, es que no hay un beneficio adicional en la realización de ambas (146).

La gammagrafía tiende a infraestimar los valores predichos postoperatorios (144,146,149). Este hecho tiene importantes consecuencias a la hora de seleccionar a los pacientes candidatos para la resección pulmonar, puesto que podría excluirlos de forma innecesaria de un tratamiento curativo de su enfermedad.

- El contaje basado en el **número de segmentos resecaados** en la cirugía es el otro método validado, siendo una alternativa sencilla. Se han descrito varias fórmulas anatómicas basadas en el cálculo de segmentos, según se consideren segmentos puros a resecar, segmentos funcionales o contaje de subsegmentos, entre otros) (147,153–157).

Para el cálculo del FEV<sub>1</sub>-ppo la fórmula más empleada es la siguiente:

$$FEV_{1-ppo} = FEV_{1\ pre} \times (1 - y/z)$$

Donde  $y$  es el número de segmentos funcionales y/o no obstruidos a resecar y  $z$  es el número total de segmentos pulmonares funcionales en ambos pulmones (habitualmente, 19).

Con las mismas fórmulas, tanto usando la gammagrafía como el conteo de segmentos resecados, se pueden calcular los valores predichos postoperatorios de la DLCO y del  $V'O_2\text{max}$ .

Las guías europeas establecen que la primera estimación de la función predicha postoperatoria debe ser calculada a partir del conteo de segmentos y algunos cirujanos consideran que ese simple cálculo proporciona una estimación suficientemente satisfactoria del riesgo quirúrgico (108). En general, esta consideración resulta completamente asumible en pacientes candidatos a cirugía de bajo riesgo y con buenos resultados en la función pulmonar preoperatoria. Sin embargo, el conteo de segmentos es, de todas las técnicas disponibles, la que peor coeficiente de correlación tiene con los valores reales postoperatorios (158), probablemente debido a que omite la consideración de áreas pulmonares no funcionales (áreas de enfisema, atelectasia, pérdida de función pulmonar por obstrucción bronquial, presencia de tumor o diferencias en tamaño de los segmentos). Por tanto, en los pacientes con función pulmonar límite, deberían realizarse también cálculos de función pulmonar residual basados en la imagen, previos a realizar lobectomía o neumonectomía (108). Las guías americanas recomiendan usar la fórmula de la perfusión para las neumonectomías y el conteo de segmentos para las lobectomías (118).



### 3.4.2 Procedimientos alternativos

A lo largo de las últimas décadas, se han desarrollado diversas alternativas a la gammagrafía, en un intento de mejorar la capacidad de predicción de la función postoperatoria.

- **Tomografía por emisión de fotones individuales (SPECT).** Es una técnica de imagen de medicina nuclear que utiliza los rayos gamma que producen isótopos radioactivos como el tecnecio 99 ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Es una técnica tomográfica (con los mismos principios que la TC, que consiste en obtener una secuencia de proyecciones bidimensionales) donde la gamma-cámara rota alrededor del paciente, adquiriendo las imágenes en diferentes posiciones. A partir de un número suficiente de proyecciones bidimensionales y de un proceso de reconstrucción, se pueden obtener imágenes tridimensionales. La SPECT permite mejorar la resolución de las imágenes en un plano dado, mejorar la definición de los márgenes y obtener precisión en las cuantificaciones. Entre los inconvenientes de la prueba, se incluye que al necesitar múltiples proyecciones, el tiempo de adquisición de las imágenes es muy superior y muchos hospitales no disponen de tiempo ni capacidad suficiente para practicar esta prueba a todos los pacientes. De momento es una técnica que no se encuentra en el procedimiento diagnóstico habitual del paciente que va a ser sometido a cirugía de cáncer de pulmón. Desde hace más de dos décadas, se ha investigado sobre su uso para el cálculo de volúmenes pulmonares postoperatorios, siendo Hirose et al. (159) unos de los primeros autores en referir la óptima correlación entre el FEV<sub>1</sub>-ppo y el FEV<sub>1</sub> postoperatorio real (coeficiente de correlación cercano a 0,90), aunque con una muestra muy pequeña. Estudios posteriores con mayores series de pacientes han obtenido coeficientes de correlación

entre 0,83 y 0,87 (158,160,161) e incluso alguno ha obtenido resultados en los que la SPECT no mostraba superioridad con respecto a la gammagrafía (161).

A pesar de los avances que supone la SPECT con respecto a la adquisición planar de la gammagrafía, sigue resultando difícil identificar los lóbulos pulmonares, pues los bordes entre ellos son poco reconocibles. Este inconveniente desaparece con la fusión de la SPECT/CT en el que se añade la resolución espacial de la tomografía computarizada a las ventajas de la SPECT. Su utilidad en la predicción de los valores predichos postoperatorios ha quedado patente con varias publicaciones (158,162–166) en las que se han llegado a obtener correlaciones del 0,99.

- **Resonancia magnética de perfusión 3D.** Esta técnica es capaz de proporcionar imágenes de perfusión dinámica pulmonar por regiones. Permite calcular el flujo sanguíneo regional, con lo que podría calcularse el FEV<sub>1</sub>-ppo (167–171). Conlleva la inyección de contraste intravenoso (como el gadolinio), pero no produce radiación, lo que constituye una de sus principales ventajas. Habitualmente, evalúa la perfusión pulmonar con la inyección de contraste pero también es posible evaluar la ventilación con el uso de helio hiperpolarizado.

Según Onho y colaboradores (172), el coeficiente de correlación ( $r$ ) entre el FEV<sub>1</sub> postoperatorio real y el FEV<sub>1</sub>-ppo calculado mediante resonancia magnética fue de 0,93, superior al obtenido mediante gammagrafía. Posteriores trabajos (158) también sitúan a esta prueba como superior ( $r=0,87$ ) con respecto al SPECT de perfusión ( $r=0,83$ ) para valorar los volúmenes pulmonares funcionales debido a las características de la resonancia magnética de perfusión. Entre ellas destacan su mejor resolución espacial para evaluar los segmentos y lóbulos sin incluir los grandes vasos,

su menor influencia gravitacional en los parámetros regionales de perfusión por el uso de contraste compuesto por moléculas de menor peso y tamaño y su mejor precisión en el cálculo de volúmenes pulmonares regionales y totales por el uso de información sobre la perfusión obtenida de las curvas de intensidad de señal/tiempo.

- **Imágenes generadas por vibraciones (VRI o *vibration response imaging*)**. Se trata de un nuevo procedimiento que capta la energía de las vibraciones acústicas producidas por el paso del aire durante la respiración a lo largo de la vía aérea, creando imágenes dinámicas de cada pulmón y dando información de los pulmones por segmentos. Mediante sensores piezoelectrónicos adheridos a la espalda del paciente, se captura la energía generada por el aire al pasar durante la respiración. Las señales recibidas por los sensores, se muestran como un mapa en escala de grises y generan una imagen pulmonar dinámica que puede ser cuantificada y convertida en porcentajes según la contribución de cada segmento en la respiración. Mediante un *software*, conociendo el FEV<sub>1</sub> prequirúrgico y la cantidad de pulmón que se quiere reseca, se obtiene el FEV<sub>1</sub>-ppo (173). Ya se han realizado estudios con el objetivo de estimar la precisión de esta técnica en el cálculo de función pulmonar postoperatoria, mostrando elevados coeficientes de correlación con la predicción mediante gammagrafía de perfusión y con los valores postoperatorios reales ( $r = 0,83-0,88$ , para el FEV<sub>1</sub>) (174–178).

Posee la ventaja de ser un procedimiento sencillo, no invasivo, no emplear radiación ionizante, ser reproducible y proporcionar los resultados de forma inmediata (evitando la demora de 1-2 semanas que puede suponer la gammagrafía). Entre sus limitaciones, hay que incluir todas aquellas condiciones que alteran la transmisión del sonido, como la presencia de secreciones bronquiales en la vía aérea que puedan obstruirla e

interferir con los resultados. En algunos pacientes con obstrucción endobronquial (por ejemplo por un tumor) se puede producir un aumento de los sonidos en la imagen dinámica, que provoque errores en la interpretación. Algunos pacientes con características especiales (caquéticos o con hirsutismo en la espalda) pueden tener problemas en la adhesión de los sensores, y en pacientes con marcapasos o válvulas mecánicas van a obtenerse registros artefactados.

- **Tomografía computarizada de ventilación con xenón con energía dual.** Es una técnica novedosa para evaluar la distribución de la ventilación pulmonar regional. Permite mostrar la ventilación normal del pulmón así como sus alteraciones en distintas enfermedades, tales como la EPOC, asma, bronquiolitis obliterante, atresia bronquial o embolismo pulmonar. Aporta alta resolución anatómica al mismo tiempo que información y mapas de la distribución del gas xenón en las distintas regiones del pulmón (179).

La TC de energía dual está equipada con dos tubos de rayos-X y dos detectores correspondientes, que giran en la misma carcasa (gantry) (98). Debido a que cada tubo dispara con un voltaje diferente (alto y bajo voltaje), la técnica es sensible a la composición química de los objetos, permitiendo diferenciar materiales con distinto número atómico aunque tengan similares valores de atenuación. Esto hace posible diferenciar, por ejemplo, el Xe del calcio, ya que ambos materiales tienen diferentes características de absorción según sean atravesados por fotones de alta o de baja energía (180).

La técnica se basa en la inhalación por el paciente de Xe mezclado con oxígeno, y la inmediata adquisición de imágenes de TC (de forma estática o dinámica, realizando

varias series durante todo el ciclo respiratorio). Mediante un *software* se post-procesan las imágenes, obteniendo mapas de distribución del gas xenón en las distintas regiones anatómicas del pulmón, según la función ventilatoria del mismo. La distribución del gas puede ser evaluada en el modo de adquisición dinámico de forma cuantitativa, usando curvas de tiempo/atenuación (179,181).

Se ha realizado algún estudio preliminar para comparar la predicción de esta técnica con la SPECT de perfusión, obteniendo resultados prometedores ( $r=0,56-0,77$ ) (182).

- **Tomografía computarizada de doble fuente.** También está en experimentación el cálculo de volúmenes pulmonares empleando la TC de perfusión con doble fuente y el yodo como medio de contraste. Se trata de una adquisición estática de las imágenes con un retardo determinado tras la llegada del medio de contraste, mostrando como resultado el mapa de distribución de yodo, que puede ser cuantificado por regiones. La perfusión de cada lóbulo se calcula multiplicando el volumen del lóbulo por la cantidad de yodo existente en esa localización. A continuación, se determina el cociente perfusión del lóbulo/perfusión total del pulmón. El FEV<sub>1</sub>-ppo se calcula multiplicando el FEV<sub>1</sub> preoperatorio por el porcentaje de la perfusión del pulmón remanente (183).

### 3.4.3 La tomografía computarizada de cuantificación

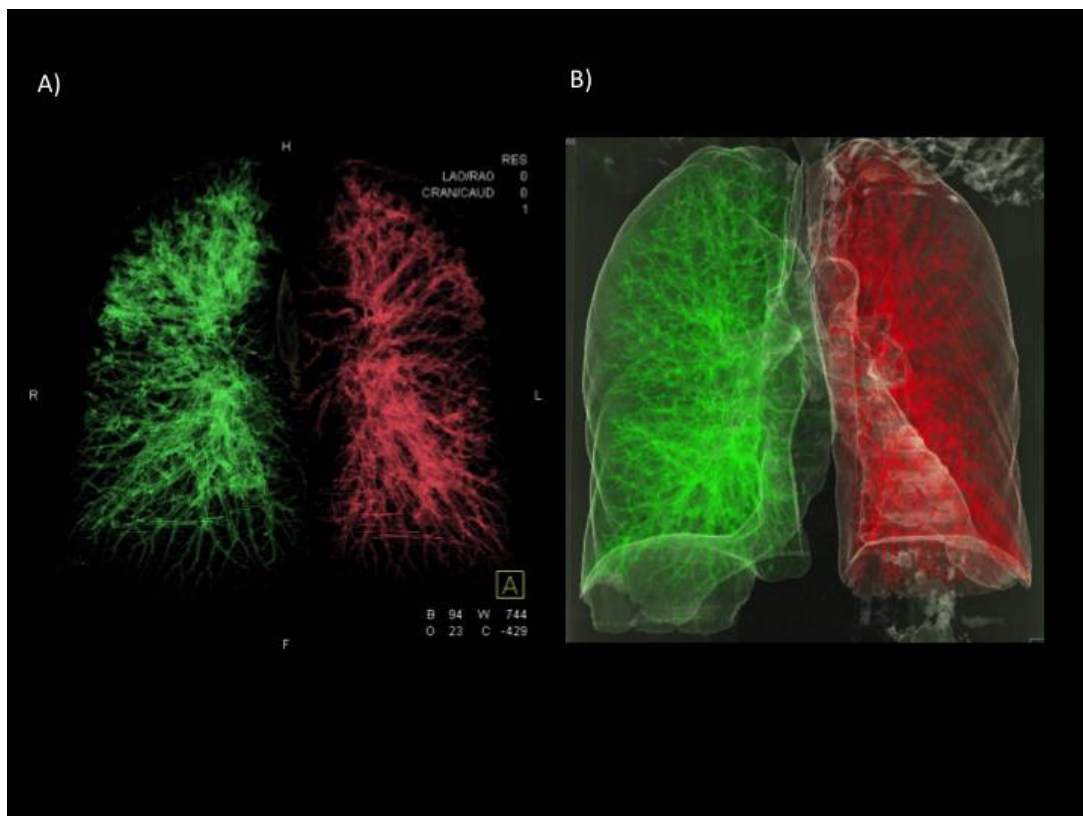
Como ya se ha mencionado, a día de hoy la predicción de los valores postoperatorios es realizada de forma generalizada o bien mediante la sustracción de un porcentaje fijo en función del número de segmentos pulmonares que se plantea reseca, o bien calculando el porcentaje de perfusión pulmonar del área pulmonar que se pretende extirpar efectuando una gammagrafía. Este último procedimiento consume recursos y

tiempo en la evaluación de los pacientes, requiere un equipo especial, implica dosis de radiación adicional en el proceso diagnóstico y no siempre proporciona, como hemos visto, una estimación óptima de la función pulmonar real alcanzada después de la resección.

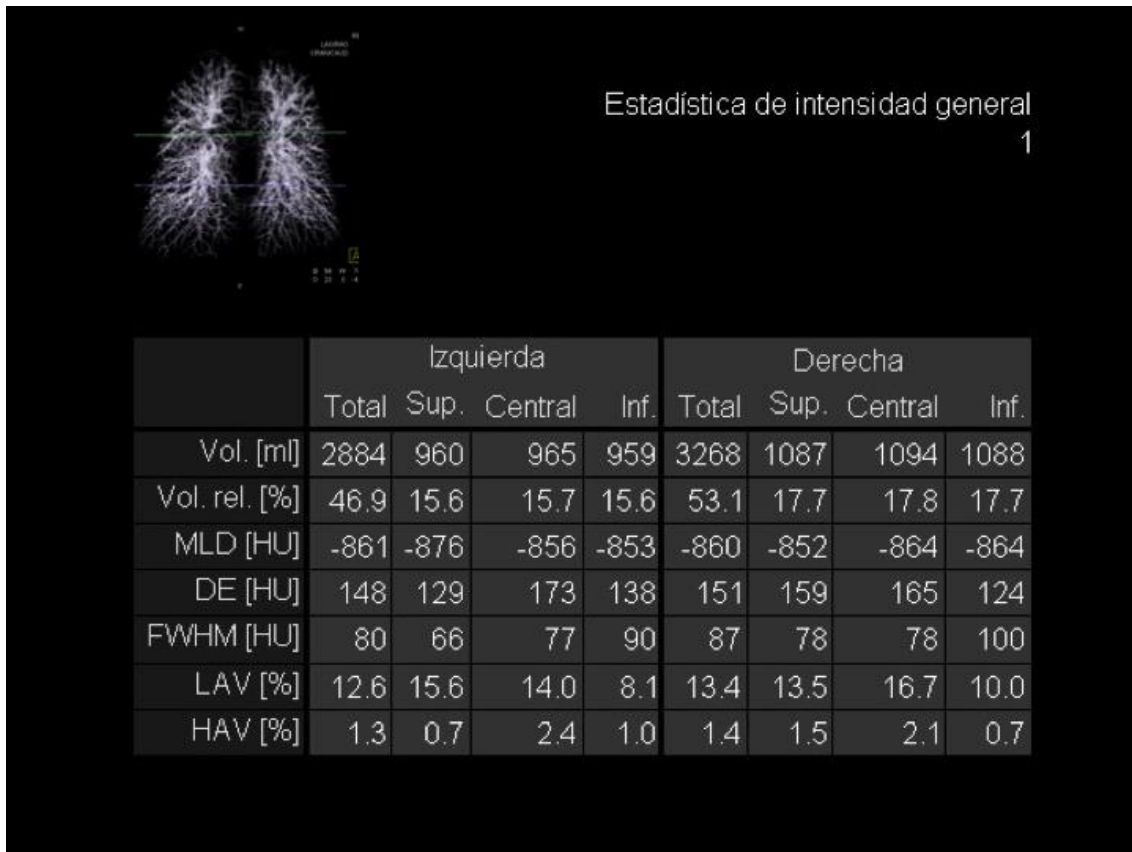
En la búsqueda de procedimientos alternativos, la tomografía computarizada puede constituir una opción muy eficiente, dado que se trata de un procedimiento mínimamente invasivo, de gran resolución espacial, disponible en cualquier centro y obligado en la estadificación de todo paciente con cáncer de pulmón, sin requerir procedimientos extra que supongan demoras en el proceso diagnóstico o terapéutico (Figura 29). La información adquirida durante una TC normal, puede ser procesada mediante un *software* semiautomático, que permite calcular volúmenes pulmonares y su distribución topográfica, los cuales pueden ser utilizados para predecir valores de función pulmonar postoperatoria (Figuras 30 y 31).



**Figura 29.** TC de estadificación de paciente con cáncer de pulmón con criterios de resecabilidad en el lóbulo inferior derecho. Cortes axiales (imágenes A, C) y reconstrucción coronal (imagen B).



**Figura 30.** Imágenes del mismo paciente que en la figura anterior, obtenidas con la consola de reconstrucción (Leonardo Siemens).



**Figura 31.** Resumen del análisis volumétrico general de la TC de tórax. Se muestran la distribución de volúmenes pulmonares, la densidad pulmonar media (MLD) y su desviación estándar (DE), la anchura a mitad de pico (FWHM) y los volúmenes de baja y alta atenuación (LAV y HAV, respectivamente).

La tomografía computarizada de cuantificación basa sus principios en los diferentes valores de atenuación que poseen las estructuras que componen el tórax, según su proporción de sangre, gas, fluido extravascular y tejido pulmonar. Gracias a unos algoritmos informáticos basados en la diferencia de densidad de las estructuras, el parénquima pulmonar es aislado del mediastino y de la caja torácica y luego subdividido en tres categorías según la atenuación de cada *voxel*, usando unos umbrales de -500 y -910 unidades Hounsfield (UH). Las áreas entre estos límites corresponden a áreas de “parénquima pulmonar funcional”, mientras que áreas con menos de 910 UH corresponden a áreas de enfisema, y áreas con una atenuación



mayor de 500 UH serán áreas de tumor, atelectasia postobstructiva o neumonitis (184). Mediante el uso de un *software*, el volumen del parénquima pulmonar funcional de los dos pulmones puede ser calculado. Además, la consola de trabajo accesoria proporciona una segmentación automática del pulmón individualmente, por tercios y/o por áreas centrales y periféricas. Gracias a dicha segmentación pueden calcularse los volúmenes pulmonares regionales de forma precisa, permitiendo estimar los valores predichos postoperatorios mediante la siguiente fórmula:

$$FEV_{1-ppo} = FEV_1 \times [1 - (\text{volumen funcional de la parte a reseca} / \text{volumen funcional pulmonar total})].$$

Wu y colaboradores fueron los primeros en emplear esta técnica con dicha finalidad. Utilizando equipos de TC volumétrica con un análisis semicuantitativo limitado a los rangos de atenuación, describieron la existencia de una buena concordancia entre el FEV<sub>1</sub> predicho postoperatorio, estimado a partir de la TC de cuantificación, y el FEV<sub>1</sub> postoperatorio real (184). Dos décadas después, otro grupo de trabajo confirmó estos resultados en pacientes con EPOC sometidos a cirugía de resección pulmonar (185). Hallaron un coeficiente de correlación de 0,97 para el FEV<sub>1</sub>-ppo y de r=0,93 para la FVC-ppo, planteando que la TC de cuantificación podría ser una buena alternativa a la gammagrafía de perfusión. Pero su estudio no comparaba los valores obtenidos entre ambas técnicas ni analizaba la capacidad de predicción de la DLCO ni del V'O<sub>2</sub>max. No sería hasta 2002, cuando se realizó la primera publicación que comparaba la predicción de los valores postoperatorios efectuada mediante la TC de cuantificación con la predicción realizada mediante gammagrafía de perfusión, obteniendo buenos

valores de correlación con ambas técnicas (tanto para neumonectomías como para lobectomías), con ligera superioridad de la TC con respecto a la gammagrafía (186).

Unos años después, se publicó un estudio más completo y con mayor número de pacientes (158), buscando averiguar la correlación del FEV<sub>1</sub>-ppo estimado por las técnicas más modernas que permiten el estudio de los volúmenes pulmonares (RM dinámica de perfusión, SPECT de perfusión y TC de cuantificación), obteniendo los mejores resultados de valores predichos postoperatorios mediante la TC de cuantificación ( $r= 0.88$ ), seguidos muy de cerca por la RM de perfusión. Dicho estudio sería complementado con otro muy similar firmado por el mismo autor cuatro años más tarde e incluyendo a mayor número de pacientes (166). En el mismo, Ohno y colaboradores compararon distintos métodos de predicción de función pulmonar postoperatoria (RM dinámica de perfusión, TC de cuantificación y SPECT/TC de perfusión) con los procedimientos clásicos (SPECT, gammagrafía de perfusión y contaje por segmentos). Sus resultados concluyeron que los métodos modernos predicen función pulmonar con mayor precisión que los tradicionales. En cualquier caso, ambos estudios se limitaban al cálculo y comparación del FEV<sub>1</sub> postoperatorio sin analizar otros parámetros de función pulmonar.

En 2009, Yoshimoto y colaboradores confirmaron estos datos al comparar la estimación del FEV<sub>1</sub>-ppo mediante TC de cuantificación, SPECT/CT y el contaje de subsegmentos en pacientes intervenidos de lobectomías (164). Estos autores demostraron la superioridad de la TC de cuantificación y de la SPECT/TC para predecir función pulmonar postoperatoria, concluyendo que debido a su disponibilidad, menor coste, dosis de radiación y tiempo de adquisición, la TC de cuantificación podría ser el método ideal para la estimación de la función pulmonar postoperatoria.

Sin embargo, otro estudio en el que se realizó una evaluación funcional completa a un reducido número de pacientes (evaluando el FEV<sub>1</sub>, FVC, DLCO y V'O<sub>2</sub>max), no mostró una mayor capacidad de predicción de la TC volumétrica con respecto a la gammagrafía de perfusión (156).

Ante esta situación, proponemos determinar la capacidad de predicción de la función pulmonar postoperatoria mediante el uso de equipos de TC volumétrica de 16 detectores y con algoritmos de reconstrucción más avanzados. Tampoco se ha validado la eficacia de este procedimiento frente a la predicción por segmentos resecados o mediante gammagrafía de perfusión en una situación de práctica clínica real, en pacientes evaluados según los algoritmos de operabilidad convencionales y, sobre todo, su impacto en la toma de decisiones clínicas.



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **1. HIPÓTESIS**

### **HIPÓTESIS CONCEPTUAL**

La evaluación de operabilidad del cáncer de pulmón mediante tomografía computarizada volumétrica resulta más precisa que la realizada por los procedimientos convencionales.

### **HIPÓTESIS OPERATIVA**

Existe un mayor grado de concordancia entre la función pulmonar postoperatoria real y la predicha mediante TC volumétrica que a través del número de segmentos resecaos o por el porcentaje de perfusión del área resecaada.

### **HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS**

- *Hipótesis nula*. El intervalo de concordancia de los parámetros espirométricos, capacidad de difusión y consumo de oxígeno pico entre el valor postoperatorio real y el estimado mediante TC volumétrica no es mayor que en la predicción realizada mediante el número de segmentos o con gammagrafía de perfusión.

- *Hipótesis alternativa*. El intervalo de concordancia de los parámetros espirométricos, capacidad de difusión y consumo de oxígeno pico entre el valor postoperatorio real y el estimado mediante TC volumétrica es superior al de la predicción realizada mediante el número de segmentos o con gammagrafía de perfusión.

## **2. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Comparar el grado de concordancia con la función pulmonar postoperatoria de la predicción realizada mediante TC volumétrica, con la gammagrafía o el número de segmentos resecados.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Comparar los coeficientes de correlación obtenidos entre los distintos procedimientos de predicción postoperatoria para los parámetros espirométricos, la capacidad de difusión y el consumo de oxígeno pico.
2. Evaluar la precisión en la predicción de la función pulmonar postoperatoria de los tres métodos evaluados.
3. Generar y validar ecuaciones de predicción de la función pulmonar postoperatoria en las que se incluyan características antropométricas de los pacientes y que permitan definir los límites inferiores de la predicción.
4. Determinar el impacto de los distintos procedimientos de predicción de la función pulmonar postoperatoria en la decisión de operabilidad de pacientes con cáncer de pulmón.

### **III. METODOLOGÍA**



## 1. SUJETOS DEL ESTUDIO

Los pacientes fueron seleccionados directamente de todos los enfermos incluidos en la vía clínica de cáncer de pulmón del Hospital Universitario La Paz entre 2009 y 2014, según los siguientes criterios:

### Criterios de inclusión

- Sujetos mayores de 18 años.
- Diagnóstico cito-histológico de cáncer de pulmón establecido en los tres meses previos.
- Aceptación para resección pulmonar tipo neumonectomía, lobectomía o bilobectomía por el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario La Paz.
- Estudio de operabilidad realizado según la vía clínica del cáncer de pulmón del centro.

### Criterios de exclusión

- Pacientes sometidos a cualquier tipo de cirugía previa por cáncer de pulmón.
- Contraindicación para la realización de determinaciones de función pulmonar, según las normativas vigentes (120,127,187).
- Imposibilidad de recuperar las imágenes de la TC torácica del estudio de estadificación para el postprocesado y análisis volumétrico.

**Criterios de retirada del protocolo**

- Fallecimiento en los tres meses siguientes a la cirugía.
- Negativa del paciente para la realización de determinaciones de función pulmonar postoperatoria.

Tanto el proyecto de investigación como la hoja de información al paciente fueron aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz (Apéndice).

## 2. DISEÑO

Estudio de dos cohortes de pacientes intervenidos por cáncer de pulmón (cohorte de generación y cohorte de validación).

### 2.1. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Asumiendo que para la gammagrafía de perfusión el coeficiente de concordancia del FEV<sub>1</sub> entre el valor postoperatorio medido y el predicho es de  $0,04 \pm 0,23$  l (156), para detectar una diferencia de al menos 0,06 l mediante contraste bilateral, con un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,20, se necesitan 114 pacientes.

Debido a que el número de resecciones pulmonares anuales mediante neumonectomía, bilobectomía o lobectomía oscila entre 70-80 y estimando que un 33% de los pacientes seleccionados serían evaluables, se consideró necesario desarrollar la cohorte de generación sobre todos los pacientes remitidos para cirugía durante cuatro años consecutivos (2009 a 2013).

La cohorte de validación se constituyó, según los mismos criterios, con los pacientes intervenidos en el año siguiente (2014).

### 2.2. PROCEDIMIENTOS

Los pacientes fueron tratados según el protocolo de la vía clínica de cáncer de pulmón por los facultativos asignados, sin inducir cambio alguno en sus procedimientos clínicos como consecuencia de la participación en el estudio.

En los pacientes de ambas cohortes, se registraron las características antropométricas y los datos clínicos, incluyendo el tipo de cirugía realizada. La evaluación de

## *Metodología*

---

operabilidad consistió en una espirometría y determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, completándola con una prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo para medir el consumo de oxígeno pico cuando el FEV<sub>1</sub> o la capacidad de difusión eran menores del 80% de su valor predicho (123,188). A los 3-6 meses de la cirugía, se repitieron las mismas pruebas de función respiratoria que las realizadas durante el estudio de operabilidad.

En la cohorte de generación, también se utilizó la gammagrafía de perfusión y el recuento de segmentos resecaos para la predicción de la función pulmonar postoperatoria, parámetros que no se registraron en la cohorte de validación.

### **3. DETERMINACIONES**

#### **3.1. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS**

Se recogió la fecha de nacimiento, el sexo, el peso y la talla de todos los participantes.

A partir de sus valores de peso y talla, se calculó el índice de masa corporal (BMI o *body mass index*), determinado por el cociente peso/talla<sup>2</sup> y expresado como Kg/m<sup>2</sup>.

#### **3.2. RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS**

Cada paciente fue interrogado sobre su hábito de consumo de tabaco, registrando si se trataba de un fumador activo (consumo de al menos un cigarrillo al día en el último mes), de un exfumador (6 meses sin consumir tabaco) o no fumador (no consumo previo de tabaco). La intensidad del hábito se cuantificó mediante los índices cigarrillos/día y paquetes-año.

A su vez, se recogió la estadificación del cáncer de pulmón, según la clasificación TNM vigente en el momento del estudio (Séptima Edición de la IASLC) (69), el tipo de cirugía realizada y el diagnóstico histológico post-quirúrgico de cada paciente.

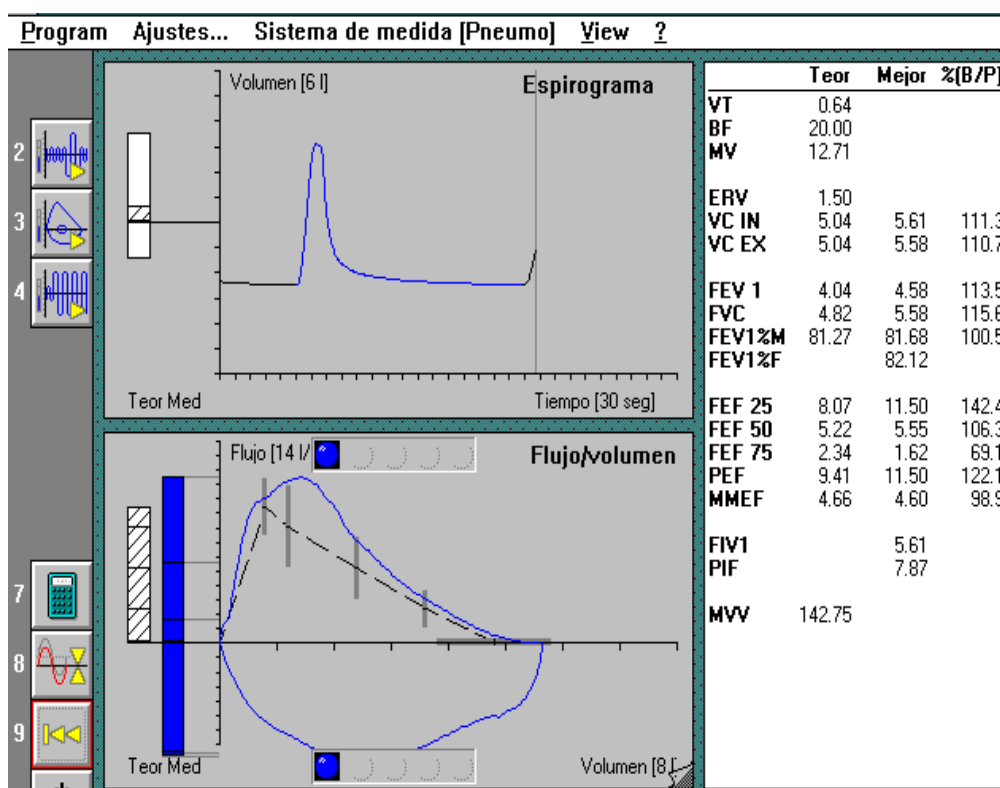
#### **3.3. EVALUACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA**

Se determinaron los valores basales preoperatorios y a los 3-6 meses de la cirugía. Siguiendo las recomendaciones internacionales (108,118,123), el protocolo de operabilidad de la vía clínica de cáncer de pulmón contempla la realización de los siguientes procedimientos:

### 3.3.1. Espirometría

Se llevó a cabo en todos los pacientes, antes de la cirugía y a los 3-6 meses de la misma, con un espirómetro MasterScope 3.0 (Vyasis Healthcare, Hoechberg, Alemania), siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS (119). Dicho equipo cumple todas las especificaciones requeridas y, siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuó una calibración diaria a distintos flujos con una jeringa de tres litros.

El procedimiento seguido para la realización de la espirometría forzada fue el descrito por la SEPAR (120). Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, en posición erecta y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra a realizar y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaron un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada aceptables y un máximo de ocho (Figura 32).



**Figura 32.** Registro de una maniobra de espiración forzada para la obtención de la curva flujo-volumen forzada.

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en un segundo ( $FEV_1$ ) se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS/ERS (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias, que no exceda al siguiente en más del 5% ó 100 ml) (119). El resultado fue convertido a condiciones BTPS y como valores de referencia se utilizaron los propuestos por la Comunidad Europea del Carbón y del Acero (189).

### **3.3.2. Capacidad de difusión de monóxido de carbono**

Se determinó en todos los pacientes, antes de la cirugía y a los 3-6 meses de la misma, con un equipo MasterLab 6.0 (Vyasis), mediante la clásica técnica de la respiración única (*"single-breath"*). Las especificaciones y calibración del equipo, así como el procedimiento de medida se ajustaron siguiendo la normativa ATS/ERS (124). La mezcla gaseosa empleada estaba constituida por 0,28% de monóxido de carbono (CO), 9,5% de helio (He) y el resto de aire.

La DLCO fue expresada en mmol/min/kPa y corregida en función de la hemoglobina. Los valores de referencia fueron los propuestos por Cotes (190).

### **3.3.3. Prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo**

Se llevó a cabo antes de la cirugía en los pacientes que tenían un volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ), una capacidad vital forzada (FVC) o una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) inferior al 80% de su valor de referencia. En dichos casos, también se repitió a los 3-6 meses de la resección pulmonar. Se llevó a cabo en un cicloergómetro, con un equipo Oxycon Alpha Pro (Vyasis), que incluye un

analizador de gases espirados, neumotacógrafo, pulsioxímetro y electrocardiograma de 12 canales.

Se realizó siguiendo las recomendaciones de la ATS/ACCP (127). Antes de comenzar, se explicó a los pacientes las características del procedimiento y del equipo utilizado. Se les informó sobre los objetivos y sobre los riesgos inherentes a la realización de la prueba, además de proporcionarles instrucciones sobre cómo comunicarse con el personal sanitario y sobre los motivos de interrupción del ejercicio. A aquellos pacientes que no estaban familiarizados con las bicicletas ergométricas, se les permitió practicar libremente antes del inicio de la prueba hasta que se sintiesen cómodos con el equipo. La altura del sillín de la bicicleta se ajustó a las características antropométricas de cada sujeto.

Los electrodos del electrocardiograma y el manguito del esfigmomanómetro fueron colocados de forma cuidadosa y se ajustó la mascarilla facial de forma que el paciente se sintiese relativamente confortable y no se detectasen fugas.

La prueba de ejercicio cardio-respiratorio se realizó según un protocolo incremental, con una fase inicial de reposo de dos minutos, un minuto de ejercicio sin carga, seguido de incrementos progresivos de 15-20 watios/minuto hasta el límite de tolerancia y una fase de recuperación de dos minutos (127). Los pacientes fueron estimulados a efectuar un esfuerzo regular a una cadencia de 60 ciclos/min y a prolongar la prueba hasta la limitación por síntomas. En la fase de recuperación, se solicitaba a los pacientes que mantuviesen el pedaleo sin carga para evitar una hipotensión post-ejercicio. Después de retirada la mascarilla, se preguntó a cada sujeto por los síntomas (tipo e intensidad) que determinaron la interrupción del ejercicio.



A lo largo de la prueba se midió, respiración a respiración, la fracción de oxígeno y dióxido de carbono en el aire espirado ( $F_{E}O_2$  y  $F_{E}CO_2$ , respectivamente), la carga de trabajo (W) y la ventilación minuto ( $V'E$ ), con sus componentes (frecuencia respiratoria [ $f$ ] y volumen corriente [ $V_T$ ]). La frecuencia cardiaca (HR) y la saturación de oxihemoglobina ( $SpO_2$ ) fueron obtenidas de los registros continuos del electrocardiograma y de la pulsioximetría digital. La medida de la presión arterial fue activada manualmente a intervalos de dos minutos. Al final de cada minuto de carga, se puntuó la intensidad de la disnea mediante una escala de Borg.

Se consideraron criterios para interrumpir la prueba la presencia de síntomas, como dolor precordial agudo, palidez súbita, falta de coordinación, confusión mental o disnea grave, o signos, como: 1) depresión del segmento ST superior a 1 mV; 2) inversión de la onda T; 3) extrasístoles ventriculares polimórficas o muy frecuentes ( $> 6 \text{ min}^{-1}$ ); 4) taquicardia ventricular; 5) descenso brusco de la presión arterial sistémica, a cifras inferiores a las de reposo o 20 mmHg en relación a la medición previa durante el ejercicio, y 6) desarrollo de hipertensión durante la prueba, presión sistólica superior a 250 mmHg o presión diastólica superior a 130 mmHg (127,191).

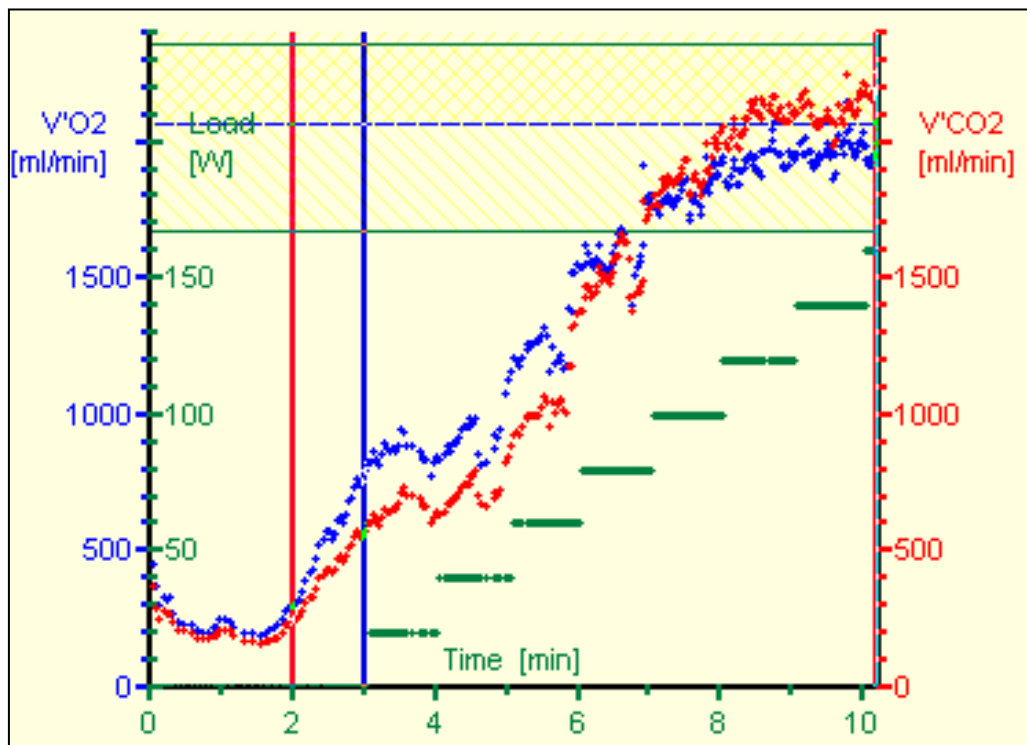
El consumo de oxígeno ( $V'O_2$ , en ml/min) fue determinado como la diferencia de flujo de  $O_2$  entre el gas inspirado y espirado (en condiciones STPD).

$$V'O_2 = V'E \cdot [(1 \cdot F_{E}O_2 - F_{E}CO_2) \cdot 0,265] - F_{E}O_2$$

Donde  $V'E$  es la ventilación minuto y  $F_{E}O_2$  y  $F_{E}CO_2$  son las concentraciones parciales de oxígeno ( $O_2$ ) y dióxido de carbono ( $CO_2$ ) espirados.

Todas las variables se registraron de forma continua (Figura 33) y fueron analizadas en reposo y en esfuerzo pico o máximo. Como valores de referencia para la potencia

máxima, consumo de oxígeno máximo, ventilación máxima y frecuencia cardiaca máxima se utilizaron los de Jones et al (191).



**Figura 33.** Registro del consumo de oxígeno ( $V'O_2$ ) y de la producción de dióxido de carbono ( $V'CO_2$ ) durante el ejercicio progresivo en uno de los pacientes del estudio

### 3.4. Gammagrafía de perfusión pulmonar

Para la realización de la gammagrafía de perfusión pulmonar, se administraron 5mCi (185MBq) de macroagregados de albúmina marcados con  $^{99m}Tc$  por vía intravenosa con el paciente posicionado en decúbito supino. Inmediatamente antes de proceder a la administración intravenosa del radiofármaco, se agitó el preparado para que las partículas no se agruparan y asegurar su correcta suspensión.

La administración del macroagregado se realizó lentamente, durante más de 30 segundos, mientras el paciente respiraba en volúmenes de flujo normales y en varios

ciclos respiratorios para facilitar su distribución uniforme. La gammacámara empleada fue un modelo Axis2 de Picker, con doble cabezal, utilizando un colimador LEHR (baja energía y alta resolución), un fotopico centrado en 140 keV con ventana del 15% y una matriz de 256x256. Cada una de las proyecciones obtenidas contaba con un mínimo de 500 Kilocuentas (Kctas). Se adquirieron imágenes en proyecciones antero-posterior y oblicuas (oblicua anterior izquierda, oblicua anterior derecha, oblicua posterior izquierda y oblicua posterior derecha) inmediatamente tras la inyección.

Las imágenes obtenidas en el estudio de perfusión se analizaron y procesaron en una estación de trabajo Odyssey fx 810, cuyo *software* permite cuantificar de forma semiautomática la perfusión relativa de cada pulmón y de los distintos campos pulmonares, dividiendo cada pulmón en tercios.

La estación de trabajo obtiene el número de Kctas detectadas en cada una de las tres partes en que se divide cada pulmón en proyección anterior, y proporciona información de la contribución relativa de cada tercio al total de la perfusión pulmonar, expresando el resultado en forma de porcentaje y repitiendo el mismo procedimiento en proyección posterior. Finalmente, se obtienen los datos en forma de media geométrica de ambas.

### **3.5. Análisis semicuantitativo de la TC torácica**

Se utilizaron las tomografías computarizadas de tórax volumétricas realizadas con contraste yodado intravenoso como parte del protocolo de diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón. El protocolo incluyó un topograma para determinar los límites del volumen a adquirir, desde los vértices pulmonares hasta las crestas iliacas, adquirido en inspiración máxima y en sentido cráneo-caudal. Se instruyó previamente

a los pacientes cómo realizar la maniobra respiratoria mientras estaban tumbados en la mesa del equipo de TC.

Todos los exámenes se obtuvieron por el mismo personal del servicio de radiodiagnóstico y se realizaron en un equipo de TC de 16 detectores (Somatom Emotion 16, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania).

Los parámetros de irradiación se ajustaron de forma convencional con respecto a las características morfológicas de cada paciente: 120 kV, con corriente del tubo de 160 mA. El grosor de corte utilizado fue de 3 mm, con un incremento de reconstrucción de 0,5 mm, una relación de paso en el barrido espiral (*pitch*) de 0,8 y un grosor de colimación de 0,6 mm. El equipo permite una colimación de  $16 \times 0,75$  mm, con un desplazamiento de mesa de 30 mm por rotación del tubo y un tiempo de rotación del tubo de  $360^\circ$  en 0,6 segundos. En todos los casos, se utilizaron dos algoritmos de reconstrucción estándar (FILTRO B41 para la valoración de las partes blandas y B90 de alta resolución para mejor evaluación del parénquima pulmonar).

El postprocesado de los datos se realizó en una consola de reconstrucción independiente (Leonardo, Siemens) utilizando un programa de análisis semiautomático (Software syngo InSpace4D para el análisis de parénquima pulmonar, Siemens Medical Solutions), que realiza una evaluación cuantitativa de la atenuación (análisis de densidades del parénquima pulmonar). Las imágenes transferidas a este equipo no se analizaron con fines diagnósticos sino de investigación y los datos fueron recogidos por el mismo radiólogo, que desconocía las características clínicas y funcionales de todos los pacientes.

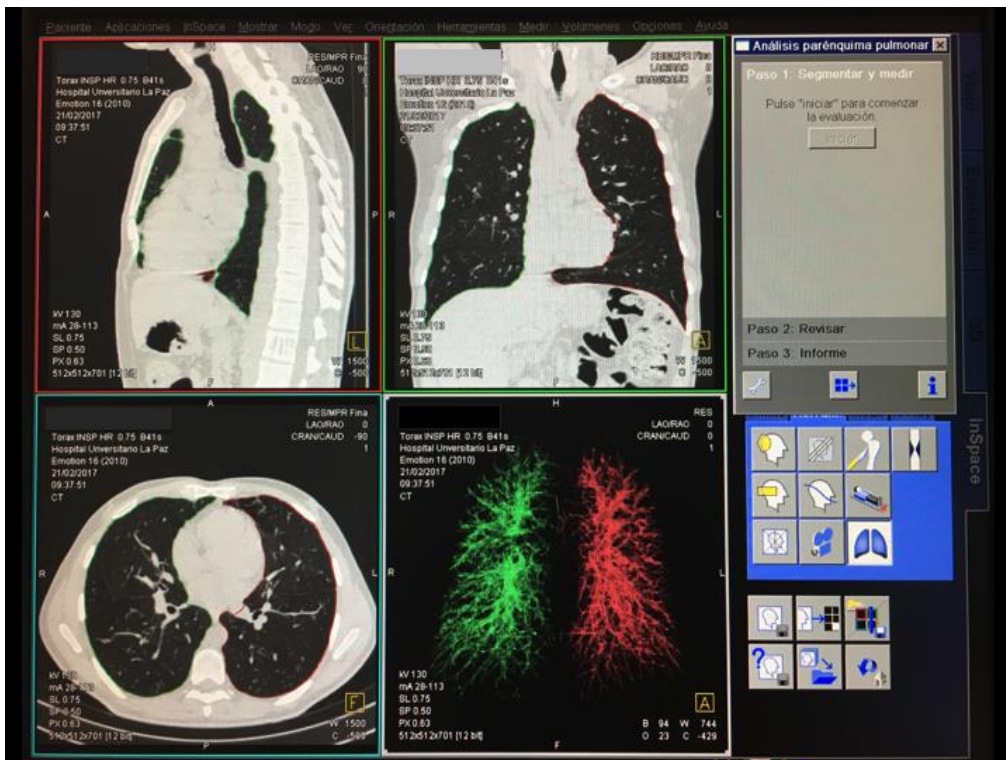
El *software* utilizado combina diferentes técnicas para la segmentación semiautomática basadas fundamentalmente en umbrales. Se aplicó un filtro de

eliminación de ruido a todas las imágenes. El programa detecta automáticamente los puntos morfológicos de referencia de la caja torácica. Es decir, la tráquea, el pulmón derecho y el pulmón izquierdo. La tráquea y los bronquios hasta la octava generación fueron segmentados y excluidos de la evaluación del parénquima pulmonar, ya que se consideran de forma automática como integrantes del espacio muerto respiratorio. Sin esta segmentación, las vías respiratorias se habrían detectado como áreas de enfisema ya que contienen aire con una densidad inferior a -950 unidades Hounsfield (UH).

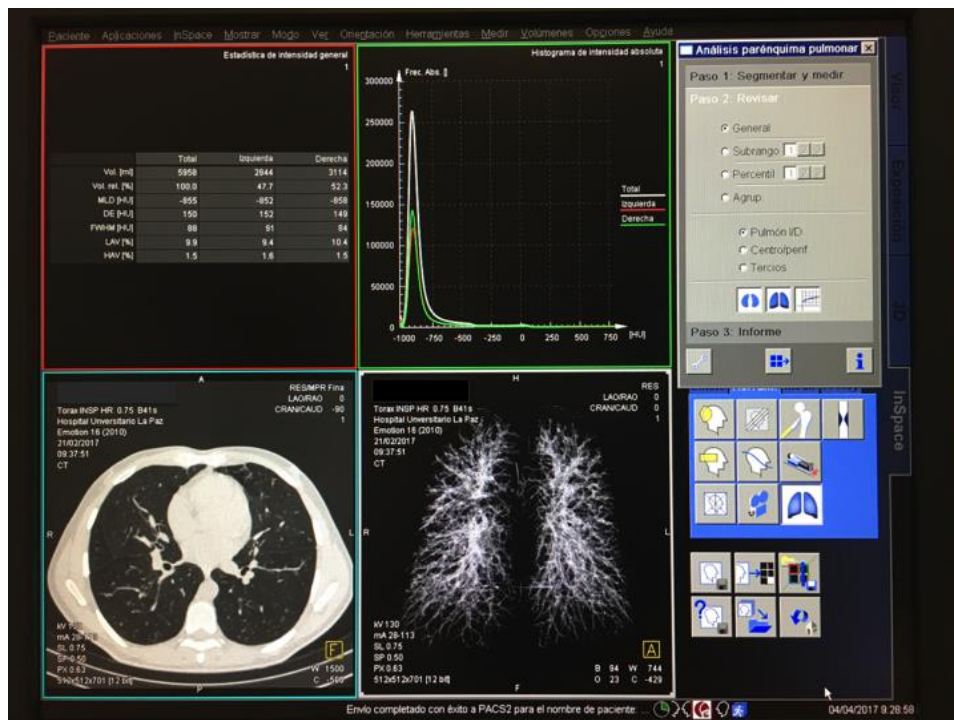
Inicialmente, se realizó una segmentación tridimensional del pulmón de manera automática. Sobre la base de los puntos de referencia pulmonares, el pulmón se detectó según las áreas con un umbral superior a -500 UH, delimitando los contornos de pulmón y de las vías respiratorias y clasificándolos inicialmente en pulmón derecho y pulmón izquierdo (pintando los límites del primero en rojo y los del segundo en verde) (Figura 34).

Usando el *software*, el volumen del parénquima pulmonar funcional de ambos pulmones puede ser calculado automáticamente. En este proyecto, se analizaron los datos globales así como los valores de cada pulmón individualmente y por tercios (superior, medio e inferior) (Figuras 35 y 36). En el modo de edición del programa de reconstrucción se puede especificar cómo se van a calcular los tercios pulmonares. El programa permite el cálculo de tercios basado en el volumen pulmonar determinado automáticamente y en función del número de cortes que tiene el estudio. En este caso se seleccionó el modo volumétrico. Mediante la segmentación automática, el *software* aporta el valor del volumen pulmonar total, el volumen del pulmón derecho e izquierdo y el volumen de estos últimos por tercios, dividiendo cada pulmón en tres

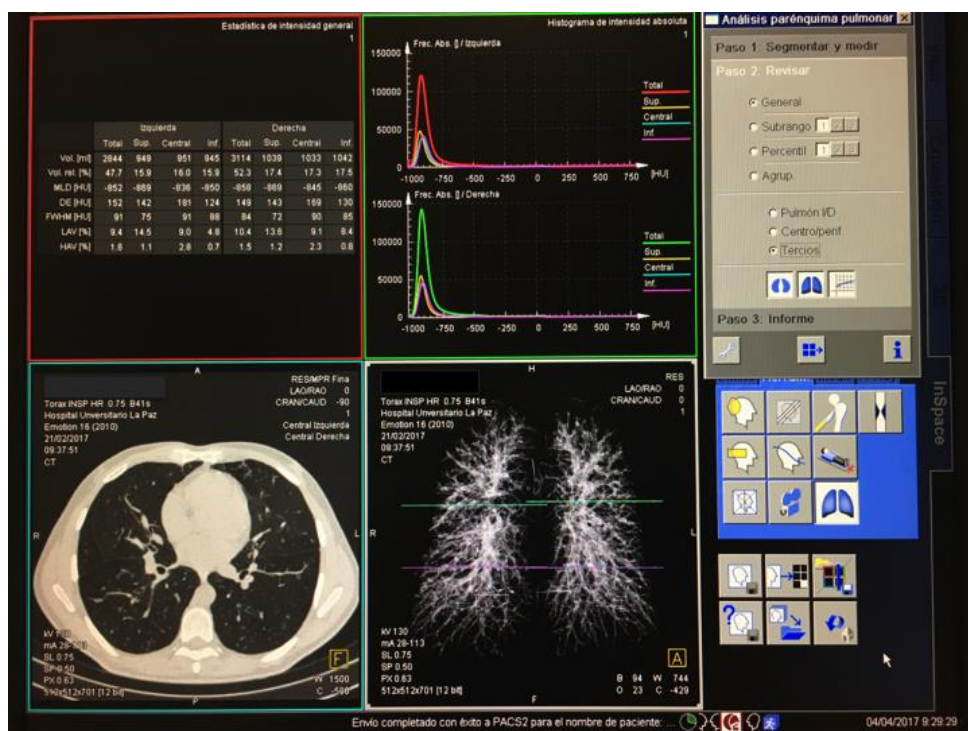
secciones volumétricas idénticas. Determina además el volumen relativo que presenta cada uno de los pulmones.



**Figura 34.** Proceso de cálculo de la cuantificación pulmonar usando la consola Leonardo. Inicialmente, el programa detecta automáticamente los puntos morfológicos de la caja torácica (traquea, pulmón derecho e izquierdo) y excluye espacio muerto respiratorio. Delimita los contornos del pulmón y los clasifica en pulmón derecho (verde) y pulmón izquierdo (rojo).



**Figura 35.** Proceso de cálculo de la cuantificación pulmonar usando la consola Leonardo. Posteriormente, el *software* evalúa cuantitativamente las densidades del parénquima pulmonar y con estos valores calcula de forma automática el volumen del pulmón derecho e izquierdo respectivamente.



**Figura 36.** Proceso de cálculo de la cuantificación pulmonar usando la consola Leonardo. A continuación, realiza una segmentación tridimensional dividiendo cada pulmón en tres secciones volumétricas idénticas y así aporta la distribución del volumen pulmonar por tercios (que representan una aproximación a la verdadera anatomía pulmonar en la que cada pulmón se divide en lóbulos).





#### 4. VARIABLES

- Características antropométricas: sexo, fecha de nacimiento, peso, talla, índice de masa corporal.
- Hábito tabáquico (fumador activo/exfumador/no fumador).
- Diagnóstico histológico y estadificación TNM.
- Cirugía: fecha, tipo (neumonectomía/bilobectomía/lobectomía) y número de segmentos resecados.
- Gammagrafía de perfusión cuantificada: porcentaje de distribución por lóbulos y pulmones (%).
- Función pulmonar basal: fecha, FEV<sub>1</sub> (ml, % pred.), FVC (ml, % pred.), DLCO (mmol/min/KPa, % pred.), V'O<sub>2</sub> pico (ml/Kg/min, % pred.).
- Función pulmonar postoperatoria: fecha, FEV<sub>1</sub> (ml, % pred.), FVC (ml, % pred.), DLCO (mmol/min/KPa, % pred.), V'O<sub>2</sub> pico (ml/Kg/min, % pred.).
- TC volumétrica: volumen pulmonar total, por pulmón y por tercios (ml).

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 5.1. Determinación de los valores predichos postoperatorios

Para los tres procedimientos evaluados, se calcularon factores de corrección para la determinación de la función pulmonar predicha postoperatoria, según los siguientes criterios:

- Segmentos resecaados: Factor de corrección =  $1 - (\text{segmentos resecaados} / 19)$
- Gammagrafía: Factor de corrección =  $1 - (\% \text{perfusión lóbulos resecaados} / 100)$
- TC volumétrica: Factor de corrección =  $1 - (\text{volumen lóbulos resecaados} / \text{volumen total})$

A partir de estos factores, los parámetros funcionales predichos postoperatorios se determinaron multiplicando cada valor basal por el factor de corrección correspondiente.

### 5.2. Análisis estadístico

Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o porcentaje, según su distribución.

En el caso de las variables cuantitativas, para las comparaciones entre subgrupos se utilizaron la pruebas de la t-Student, Mann-Whitney o análisis de varianza con comparaciones múltiples post-hoc por la prueba de Bonferroni, según las características de la variable y su distribución. En el caso de las variables cualitativas, se utilizaron las pruebas de chi-cuadrado y McNemar.

La relación entre variables fue evaluada mediante el coeficiente de correlación de Pearson y los coeficientes de correlación intraclass. El grado de concordancia entre las

variables postoperatorias medidas y las predichas se estimó mediante el análisis de concordancia de Bland y Altman.

Para generar ecuaciones de predicción de la función pulmonar postoperatoria, se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple escalonada. En dichos modelos, se introdujeron como covariables los factores de corrección de los tres procedimientos de estimación (segmentos, gammagrafía y TC volumétrica), los parámetros funcionales basales, el tiempo hasta la determinación y las características antropométricas. Como ya se ha mencionado, para la generación de estas ecuaciones, se utilizaron los datos correspondientes a los pacientes intervenidos entre 2009 y 2013 (cohorte de generación), mientras que los pacientes operados en 2014 se utilizaron como cohorte de validación de las ecuaciones generadas.

## **IV. RESULTADOS**

## 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

En función de la estimación del tamaño muestral, se seleccionaron 114 pacientes en la cohorte de generación cuyas características antropométricas se muestran en la tabla 5. Como se puede apreciar, predominaban los varones de edad media, con una historia previa de tabaquismo o consumo activo. A su vez, en la tabla 6 se muestran los resultados histológicos obtenidos tras la cirugía, siendo el adenocarcinoma el tipo más frecuente (presente en más del 50% de los casos), seguido por el carcinoma epidermoide. Dentro de los adenocarcinomas, predominaba el subtipo invasivo acinar, como se puede comprobar en la tabla 7.

**Tabla 5.** Características antropométricas y tabaquismo de los pacientes incluidos en la cohorte de generación

Variable		
n		114
Sexo		
	Mujeres	32 (28,1%)
	Hombres	82 (71,9%)
Edad, años		63 ± 12
Talla, m		1.67 ± 0.08
Peso, Kg		74 ± 14
BMI, Kg/m <sup>2</sup>		26.5 ± 4.3
Tabaquismo		
	Fumador activo	33 (32,4%)
	Exfumador	54 (52,9%)
	No fumador	15 (14,7%)

Abreviatura: BMI = índice de masa corporal.

**Tabla 6.** Diagnóstico histológico postquirúrgico de los pacientes incluidos en la cohorte de generación

Diagnóstico histológico	Nº casos (%)
Adenocarcinoma	59 (51,8%)
Epidermoide	24 (21,1%)
Carcinoma de células grandes	3 (2,6%)
Carcinoma adenoescamoso	2 (1,8%)
Microcítico	1 (0,9%)
Carcinoide típico	4 (3,5%)
Carcinoide atípico	1 (0,9%)
Tumor neuroendocrino células grandes	2 (1,8%)
Carcinosarcoma	1 (0,9%)
Cisotadenocarcinoma mucinoso	1 (0,9%)
Carcinoma pobremente diferenciado	1 (0,9%)
Metástasis	8 (7,0%)
Otros	7 (6,1%)

**Tabla 7.** Subtipos de adenocarcinoma de los pacientes incluidos en la cohorte de generación

Subtipo de adenocarcinoma	Nº casos (%)
Mínimamente invasivo	2 (4,1%)
Invasivo predominio lepidico	4 (8,2%)
Invasivo predominio acinar	24 (49,0%)
Invasivo predominio papilar	5 (10,2%)
Invasivo predominio sólido	12 (24,5%)
Invasivo fetal	1 (2,0%)
Invasivo mucinoso	1 (2,0%)

Según las normas de estadificación TNM, el estadio más frecuente en los pacientes incluidos en nuestra cohorte de generación fue el T2ANOMO, presente en 24 casos. Como se muestra en la tabla 8, más del 50% de los pacientes presentaban estadios IA o IB.

**Tabla 8.** Estadificación TNM y estadios de los pacientes incluidos en la cohorte de generación

Estadificación TNM		Nº casos (%)
	TisN0M0	1 (1,0%)
	T1AN0M0	15 (15,5%)
	T1AN1M0	4 (4,1%)
	T1AN2M0	2 (2,1%)
	T1BN0M0	13 (13,4%)
	T1BN1M0	2 (2,1%)
	T1BN2M0	1 (1,0%)
	T2AN0M0	24 (24,7%)
	T2AN1M0	4 (4,1%)
	T2AN2M0	7 (7,2%)
	T2BN0M0	3 (3,1%)
	T2BN1M0	2 (2,1%)
	T3N0M0	9 (9,3 %)
	T3N1M0	4 (4,1%)
	T3N2M0	1 (1,0%)
	T4N0M0	3 (3,1%)
	T4N1M0	1 (1,0%)
	T4N2M0	1 (1,0%)
Estadio		
	O	1 (1,0%)
	IA	28 (28,9%)
	IB	24 (24,7%)
	IIA	13 (13,4%)
	IIB	11 (11,3%)
	IIIA	19 (19,6%)
	IIIB	1 (1,0%)

El tipo de resección que se llevó a cabo en los pacientes fue de lobectomía en 84 casos, bilobectomía en 13 y neumonectomía en 17. Las neumonectomías izquierdas fueron más frecuentes que las derechas. Dentro de las lobectomías (el procedimiento más realizado), se observó un predominio de las mismas en lóbulos superiores (tabla 9).

**Tabla 9.** Tipo de cirugía realizada a los pacientes incluidos en la cohorte de generación

Tipo de cirugía realizada	Nº casos (%)
Neumonectomía derecha	6 (5,3%)
Neumonectomía izquierda	11 (9,6%)
Bilobectomía LID + LSD (segm)	1 (0,9%)
Bilobectomía LID + LM	5 (4,4%)
Bilobectomía LSD + LM	7 (6,1%)
Lobectomía LID	12 (10,5%)
Lobectomía LII	15 (13,2%)
Lobectomía LSD	22 (19,3%)
Lobectomía LSI	30 (26,3%)
Lobectomía LM	5 (4,4%)

Abreviaturas: LID = lóbulo inferior derecho; LSD = lóbulo superior derecho; LID = lóbulo inferior derecho; LM = lóbulo medio; LII = lóbulo inferior izquierdo.

El tiempo transcurrido entre la determinación de la función pulmonar pre y postoperatoria fue de  $3,3 \pm 0,8$  (3-5) meses. En la tabla 10, se muestran los valores de los parámetros de función pulmonar pre- y postoperatoria. Como se menciona en la sección de Metodología, en todos los pacientes se determinó la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). En 58 pacientes, alguno de estos parámetros era inferior al 80% de su valor de referencia, por lo que se sometieron a una prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo para medir el consumo de oxígeno pico.



**Tabla 10.** Parámetros de función pulmonar pre- y postoperatoria en los pacientes incluidos en la cohorte de generación

	<b>Pre-operatorio</b>	<b>Postoperatorio</b>
FVC, l	3,32 ± 0,92	2,59 ± 0,78
FVC, % pred.	97,3 ± 18,7	76,0 ± 17,6
FEV <sub>1</sub> , l	2,33 ± 0,73	1,80 ± 0,60
FEV <sub>1</sub> , % pred.	85,7 ± 19,4	66,4 ± 17,2
FEV <sub>1</sub> /FVC	0,70 ± 0,11	0,70 ± 0,10
DLCO, mmol/min/kPa	6,79 ± 0,70	5,26 ± 1,55
DLCO, % pred.	82,7 ± 17,1	64,2 ± 16,9
V'O <sub>2</sub> pico, ml/Kg/min (n=58)	18,8 ± 2,6	14,8 ± 2,7

Abreviaturas: FVC = capacidad vital forzada; pred. = predicho; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; V'O<sub>2</sub> = consumo de oxígeno.

En la tabla 11, se muestran los parámetros empleados para la estimación de la función pulmonar postoperatoria. En la cohorte de generación, se utilizó la gammagrafía de perfusión, el recuento de segmentos resecaados y la distribución de los volúmenes pulmonares determinada por el análisis semicuantitativo de la TC torácica. Los factores de corrección medios empleados para cada procedimiento, se presentan en la tabla 12.

**Tabla 11.** Distribución de los parámetros utilizados para estimar la función pulmonar postoperatoria en la cohorte de generación\*

<b>Segmentos resecaados</b>		
2		3 (2,6%)
3		39 (34,2%)
4		24 (21,1%)
5		24 (21,1%)
6		1 (0,9%)
7		6 (5,3%)
9		10 (8,8%)
10		7 (6,1%)
<b>Gammagrafía de perfusión cuantificada</b>		
Pulmón dcho, %		48.1 ± 8.3
	LSD, %	9,7 ± 2,2
	LMD, %	23,1 ± 3,4
	LID, %	14,8 ± 3,2
Pulmón izqdo, %		51.9 ± 8.3
	LSI, %	10,8 ± 2,6
	LMI, %	24,2 ± 3,3
	LII, %	17,3 ± 3,9
<b>TC con análisis de volúmenes pulmonares</b>		
Pulmón dcho, ml		2878 ± 797
	Tercio superior, ml	960 ± 266
	Tercio medio, ml	959 ± 265
	Tercio inferior, ml	958 ± 266
Pulmón izqdo, l		2428 ± 678
	Tercio superior, ml	809 ± 227
	Tercio medio, ml	809 ± 226
	Tercio inferior, ml	810 ± 227

\*Los parámetros se expresan como número de casos (porcentaje) o media ± desviación estándar, según sus características. Abreviaturas: LSD = lóbulo superior derecho; LMD = lóbulo medio derecho; LID = lóbulo inferior derecho; LSI = lóbulo superior izquierdo; LMI = tercio medio pulmón izquierdo o llingula; LII = lóbulo inferior izquierdo.

**Tabla 12.** Comparación de los factores de corrección empleados para la estimación de la función pulmonar postoperatoria según las tres modalidades del estudio\*

<b>Segmentos pulmonares [x 1 - (segmentos resecaados/19)]</b>	
Factor corrección	0,7465 ± 0,1061
<b>Gammagrafía [x 1 - (%perfusión lóbulos resecaados/100)]</b>	
Factor corrección	0,7332 ± 0,1593
<b>TC [x 1 - (volumen lóbulos resecaados/volumen total)]</b>	
Factor corrección	0,7680 ± 0,1056†‡

Abreviaturas: TC = tomografía computarizada.

† p=0,07 vs. segmentos pulmonares; ‡ p=5,7.10<sup>-10</sup> vs. gammagrafía

## 2. RELACIÓN ENTRE LA FUNCIÓN POSTOPERATORIA REAL Y LA PREDICHA POR LOS TRES MÉTODOS EVALUADOS

La tabla 13 presenta los coeficientes de correlación de Pearson, así como su nivel de significación estadística, entre la función postoperatoria real y la predicha estimada mediante los tres procedimientos evaluados en la cohorte de generación: el cálculo mediante el número de segmentos resecaados, la gammagrafía de perfusión y mediante el análisis semicuantitativo de la TC torácica. Como se puede observar, todos los coeficientes de correlación alcanzan significación estadística, aunque los mejores resultados se alcanzan con la TC, con unos coeficientes de correlación próximos a la unidad.

**Tabla 13.** Correlación entre la función postoperatoria real y los valores predichos postoperatorios estimados por los tres procedimientos evaluados en la cohorte de generación\*

	Segmentos	Gammagrafía	TC
FVC, l	r=0,820, p<0,001	r=0,801, p<0,001	r=0,969, p<0,001
FVC, % pred.	r=0,673, p<0,001	r=0,706, p<0,001	r=0,941, p<0,001
FEV <sub>1</sub> , l	r=0,873, p<0,001	r=0,806, p<0,001	r=0,964, p<0,001
FEV <sub>1</sub> , % pred.	r=0,718, p<0,001	r=0,713, p<0,001	r=0,936, p<0,001
FEV <sub>1</sub> /FVC	r=0,862, p<0,001	r=0,902, p<0,001	r=0,902, p<0,001
DLCO, mmol/min/kPa	r=0,734, p<0,001	r=0,700, p<0,001	r=0,921, p<0,001
DLCO, % pred.	r=0,659, p<0,001	r=0,650, p<0,001	r=0,897, p<0,001
V'O <sub>2</sub> pico, ml/Kg/min (n=58)	r=0,573, p<0,001	r=0,578, p<0,001	r=0,779, p<0,001

\*Se muestra el valor del coeficiente de correlación de Pearson (r) y su nivel de significación (p).

Abreviaturas: FVC = capacidad vital forzada; pred. = predicho; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; V'O<sub>2</sub> = consumo de oxígeno.

### 3. PRECISIÓN EN LA ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR POSTOPERATORIA POR LOS TRES MÉTODOS EVALUADOS

Para valorar la precisión de los tres métodos evaluados en el estimación de la función pulmonar postoperatoria se calculó el coeficiente de correlación intraclase entre el valor postoperatorio real y el predicho. Como se refleja en la tabla 14, los tres procedimientos de estimación proporcionan coeficientes de correlación muy aceptables, aunque también resultan superiores en el caso de la TC volumétrica.

**Tabla 14.** Coeficiente de correlación intraclase entre la función postoperatoria real y los valores predichos postoperatorios estimados por los tres procedimientos evaluados en la cohorte de generación\*

	<b>Segmentos</b>	<b>Gammagrafía</b>	<b>TC</b>
FVC, l	0,814	0,781	0,969
FVC, % pred.	0,661	0,674	0,939
FEV <sub>1</sub> , l	0,835	0,794	0,964
FEV <sub>1</sub> , % pred.	0,714	0,692	0,936
FEV <sub>1</sub> /FVC	0,861	0,903	0,903
DLCO, mmol/min/kPa	0,729	0,688	0,920
DLCO, % pred.	0,648	0,634	0,894
V'O <sub>2</sub> pico, ml/Kg/min (n=58)	0,546	0,520	0,775

\*Valoración de la concordancia según los valores del coeficiente de correlación intraclase (CCI): >0.90: muy buena; 0.71-0.90: buena; 0.51-0.70: moderada; 0.31-0.50: mediocre. Abreviaturas: FVC = capacidad vital forzada; pred. = predicho; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; V'O<sub>2</sub> = consumo de oxígeno.

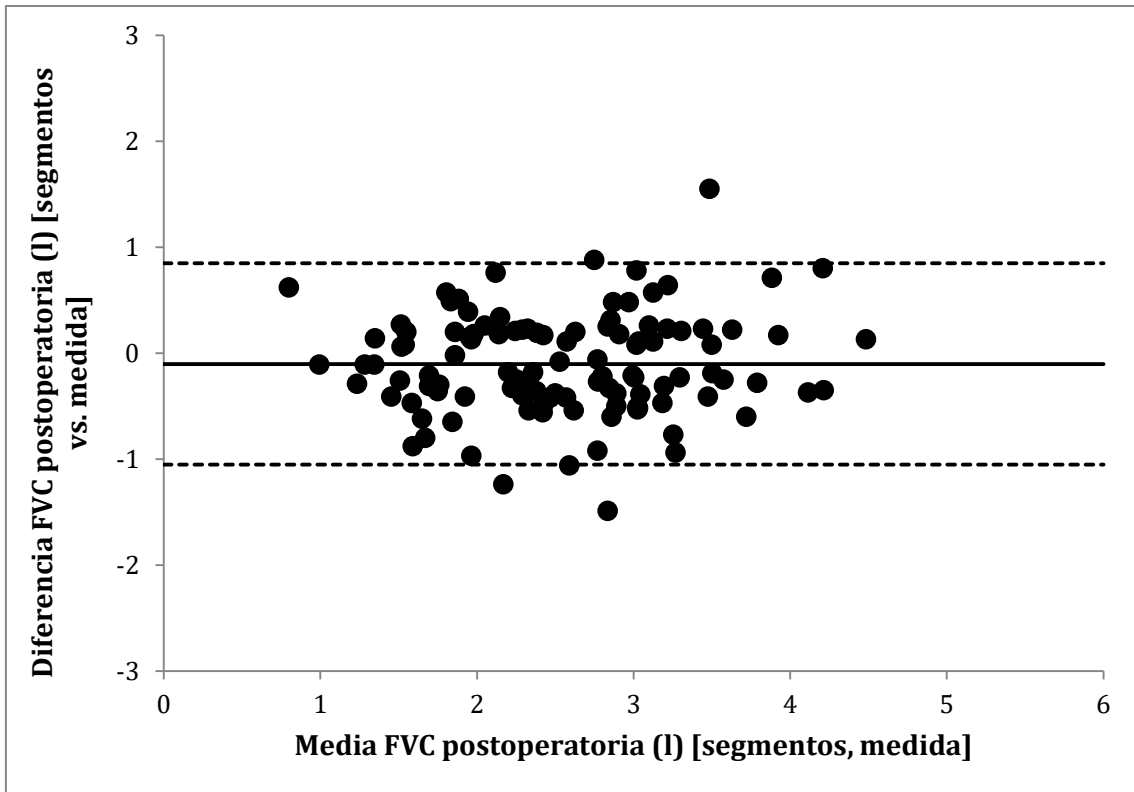
#### 4. CONCORDANCIA ENTRE LA FUNCIÓN PULMONAR POSTOPERATORIA REAL Y LA ESTIMADA POR LOS TRES MÉTODOS EVALUADOS

En la tabla 15 y en las figuras 37 a 57 mostramos el grado de concordancia y los intervalos de confianza entre la función postoperatoria real y la predicha estimada por los tres procedimientos evaluados. El método de análisis semicuantitativo por TC es el que muestra resultados superiores, con los valores de concordancia más próximos al cero e intervalos de confianza de menor amplitud.

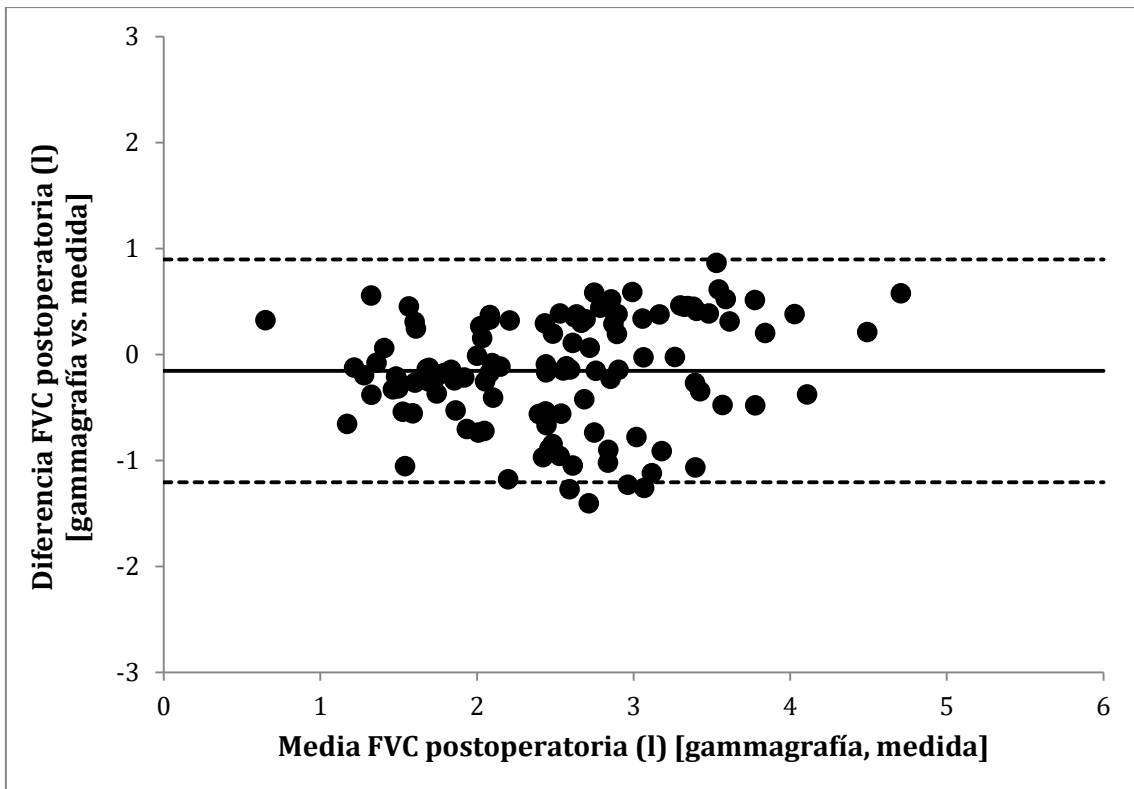
**Tabla 15.** Coeficiente de concordancia e intervalo de confianza entre la función postoperatoria real y los valores predichos postoperatorios estimados por los tres procedimientos evaluados en la cohorte de generación

	<b>Segmentos</b>	<b>Gammagrafía</b>	<b>TC</b>
FVC, l	-0,102 (-1,054-0,849)	-0,156 (-1,207-0,895)	-0,037 (-0,420, 0,346)
FVC, % pred.	-3,325 (-31,768, 25,119)	-4,624 (-34,971, 25,723)	-1,286 (-13,285, 10,714)
FEV <sub>1</sub> , l	-0,048 (-0,748, 0,651)	-0,099 (-0,876, 0,678)	-0,010 (-0,338, 0,318)
FEV <sub>1</sub> , % pred.	-2,164 (-28,158, 23,829)	-3,857 (-31,633, 23,919)	-0,640 (-12,944, 11,664)
DLCO, mmol/min/kPa	-0,192 (-2,405, 2,022)	-0,274 (-2,773, 2,226)	-0,032 (-1,246, 1,182)
DLCO, % pred.	-2,545 (-29,310, 24,220)	-3,423 (-33,315, 26,470)	-0,475 (-15,474, 14,523)
V'O <sub>2</sub> pico, ml/Kg/min	-0,645 (-5,285, 3,996)	-1,064 (-6,856, 4,728)	-0,345 (-0,3887, 3,198)

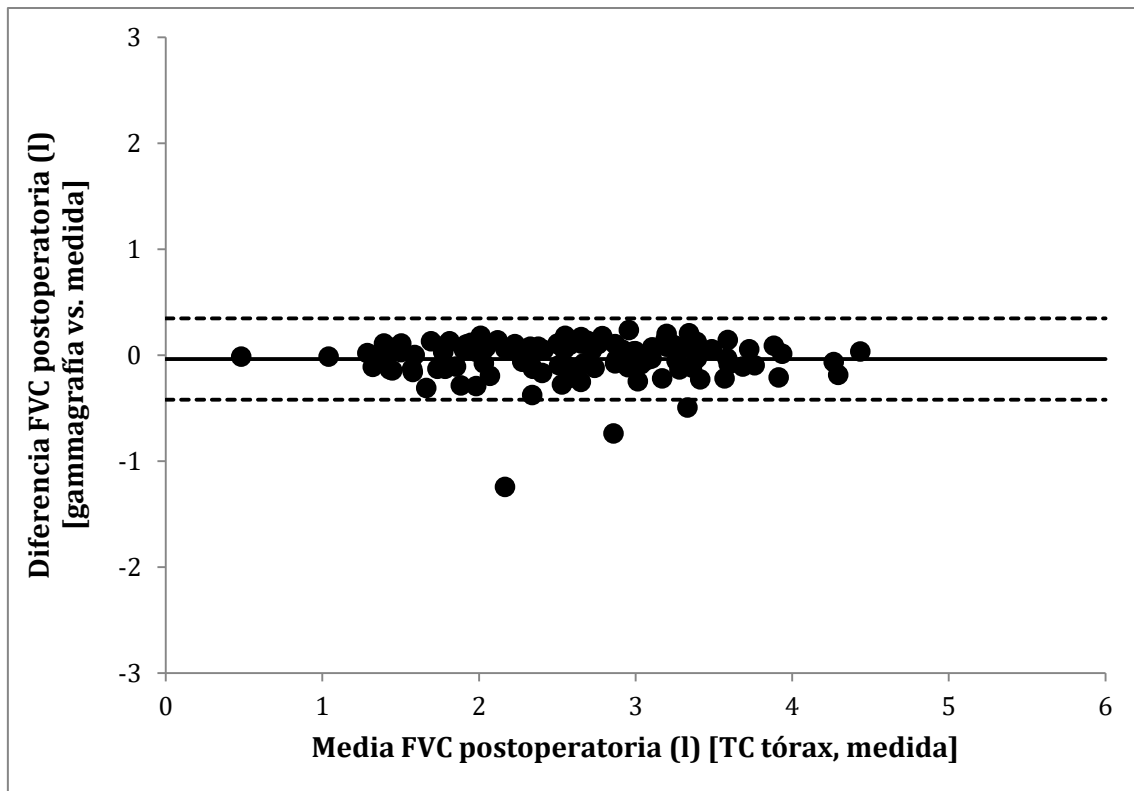
Abreviaturas: FVC = capacidad vital forzada; pred. = predicho; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; V'O<sub>2</sub> = consumo de oxígeno.



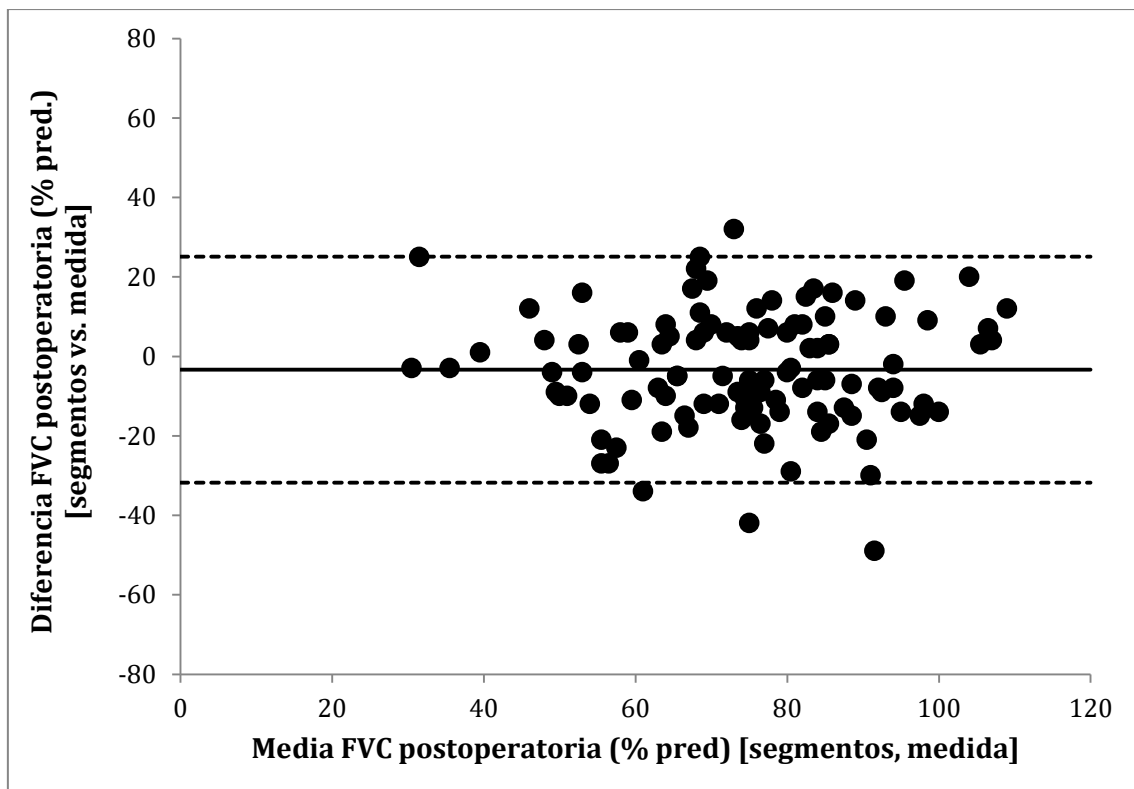
**Figura 37.** Concordancia entre la capacidad vital (FVC) postoperatoria y la predicha por el número de segmentos resecaos.



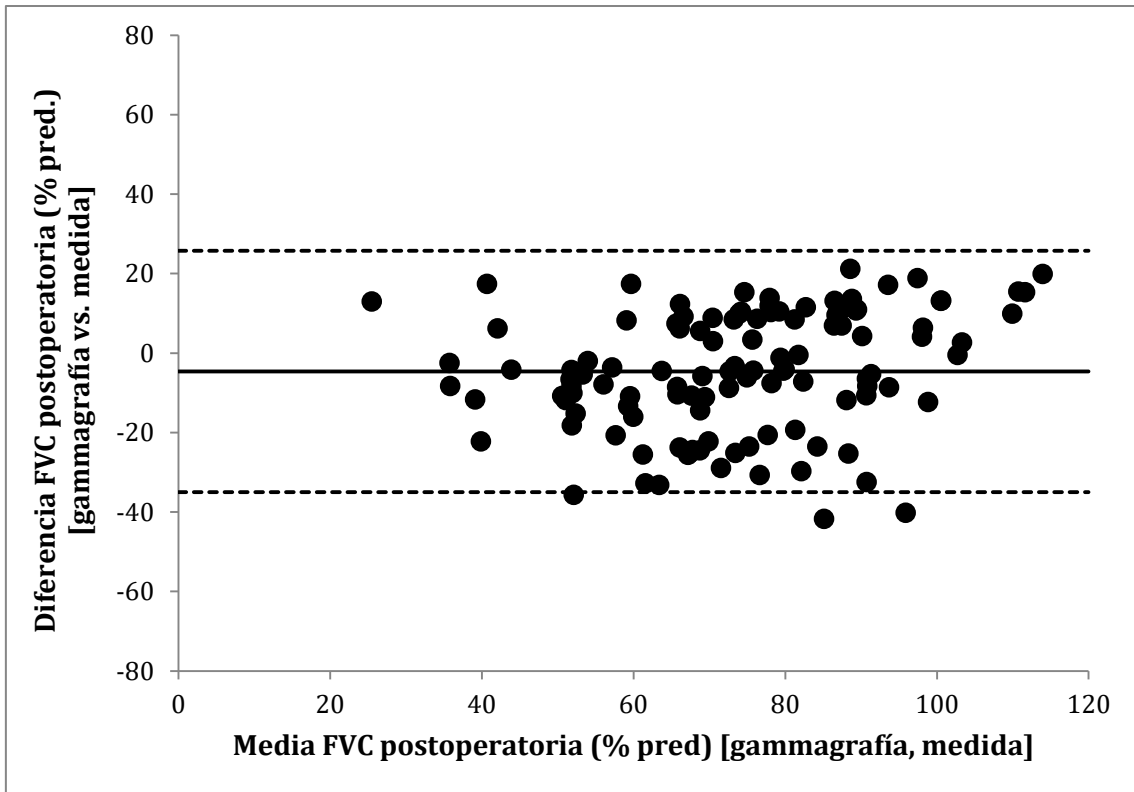
**Figura 38.** Concordancia entre la capacidad vital (FVC) postoperatoria y la predicha por gammagrafia de perfusión.



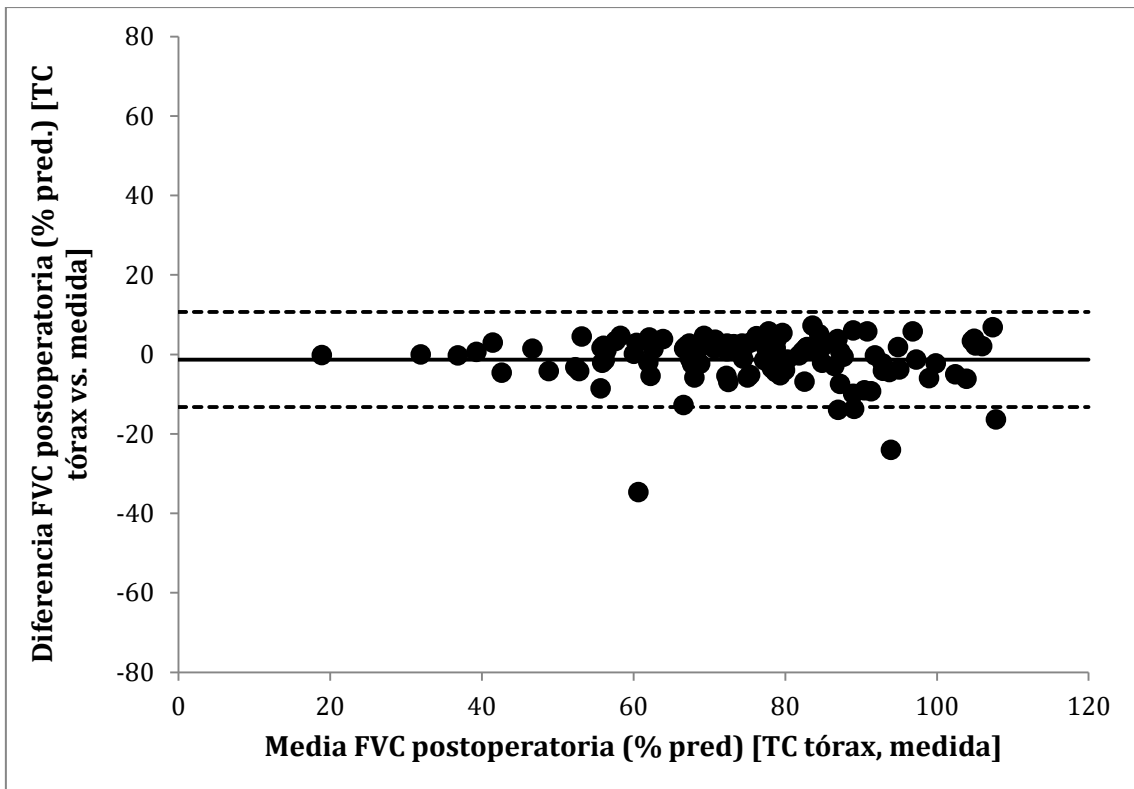
**Figura 39.** Concordancia entre la capacidad vital (FVC) postoperatoria y la predicha por tomografía computarizada (TC) volumétrica.



**Figura 40.** Concordancia entre el porcentaje de la capacidad vital forzada (FVC) postoperatoria y el predicho por el número de segmentos resecados.

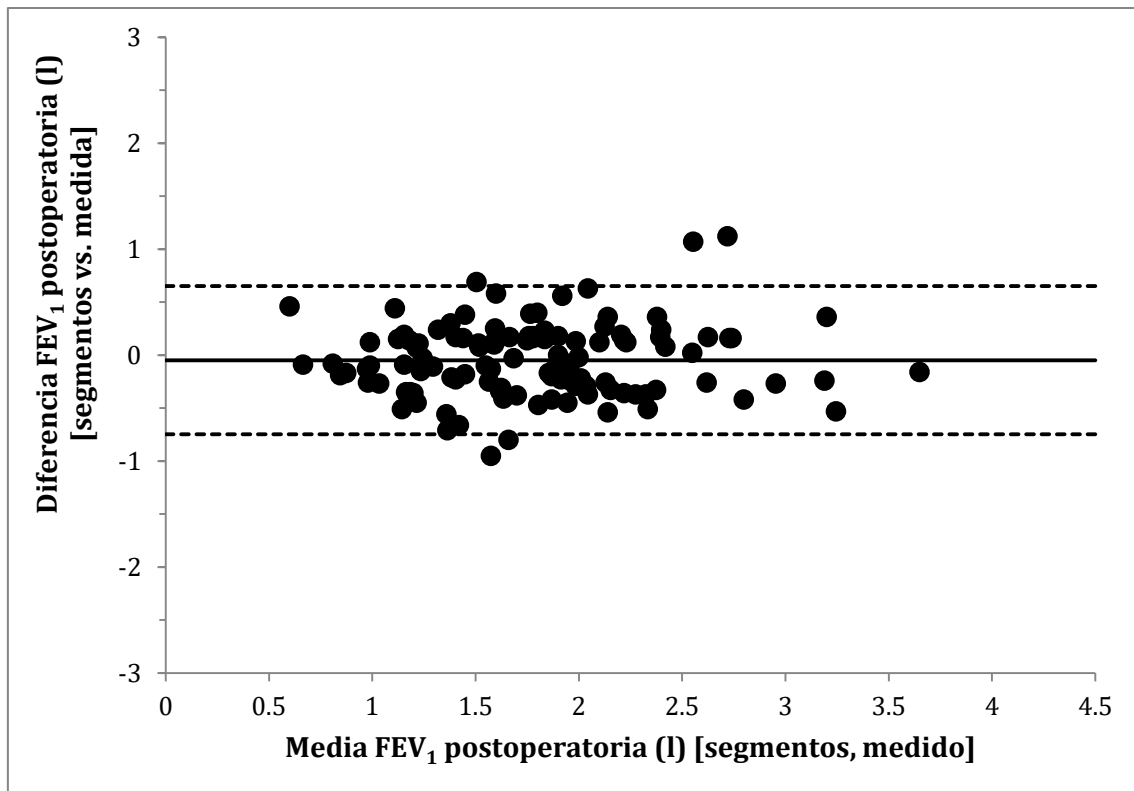


**Figura 41.** Concordancia entre el porcentaje de la capacidad vital forzada (FVC) postoperatoria y el predicho por gammagrafía de perfusión.

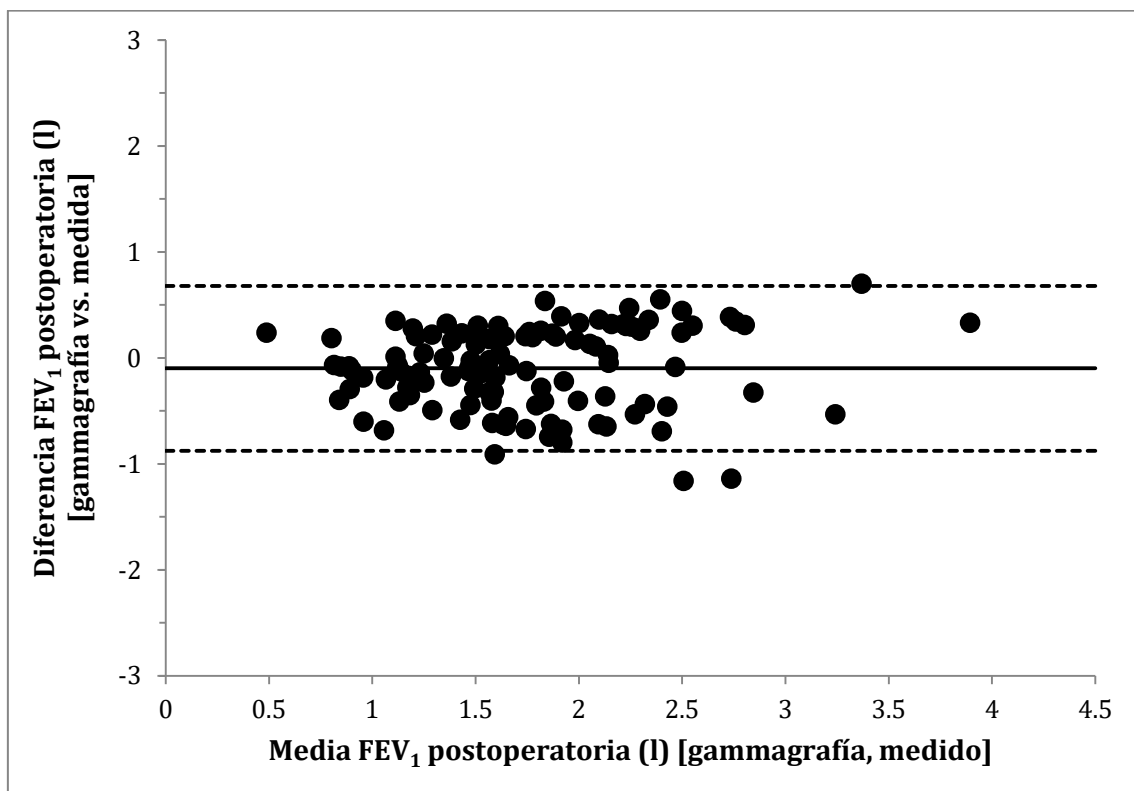


**Figura 42.** Concordancia entre el porcentaje de la capacidad vital forzada (FVC) postoperatoria y el predicho por tomografía computarizada (TC) volumétrica.

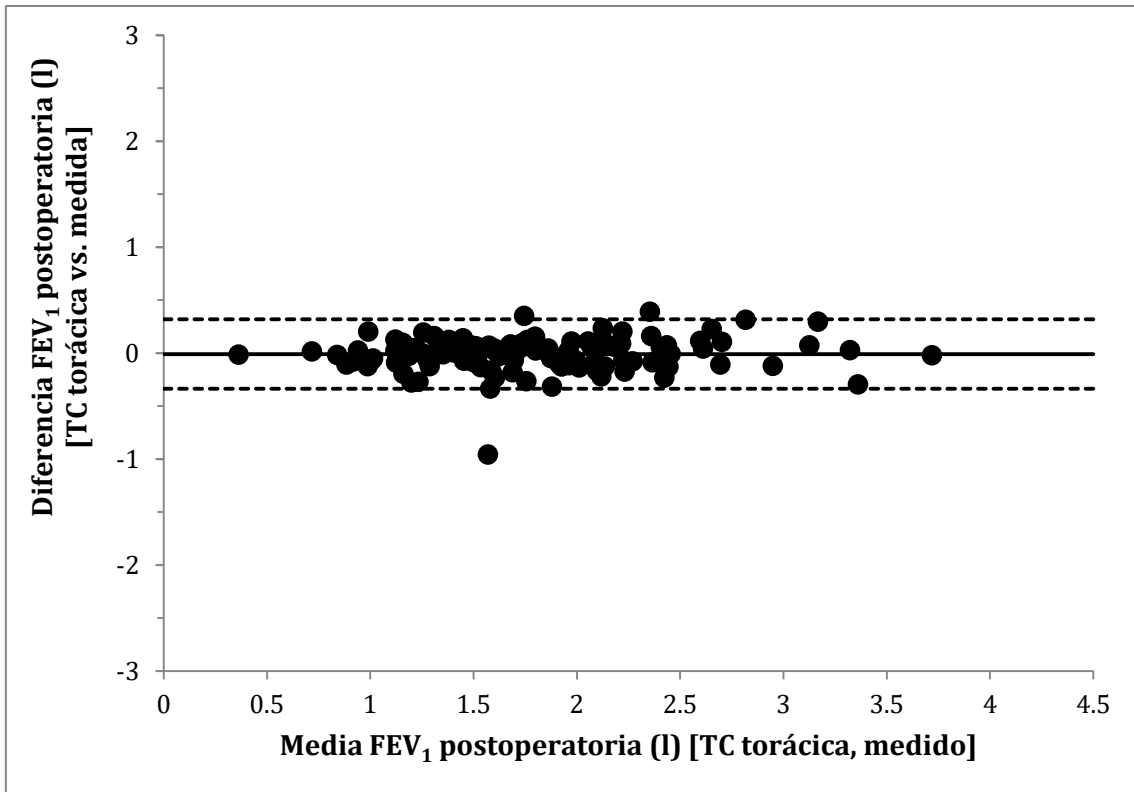




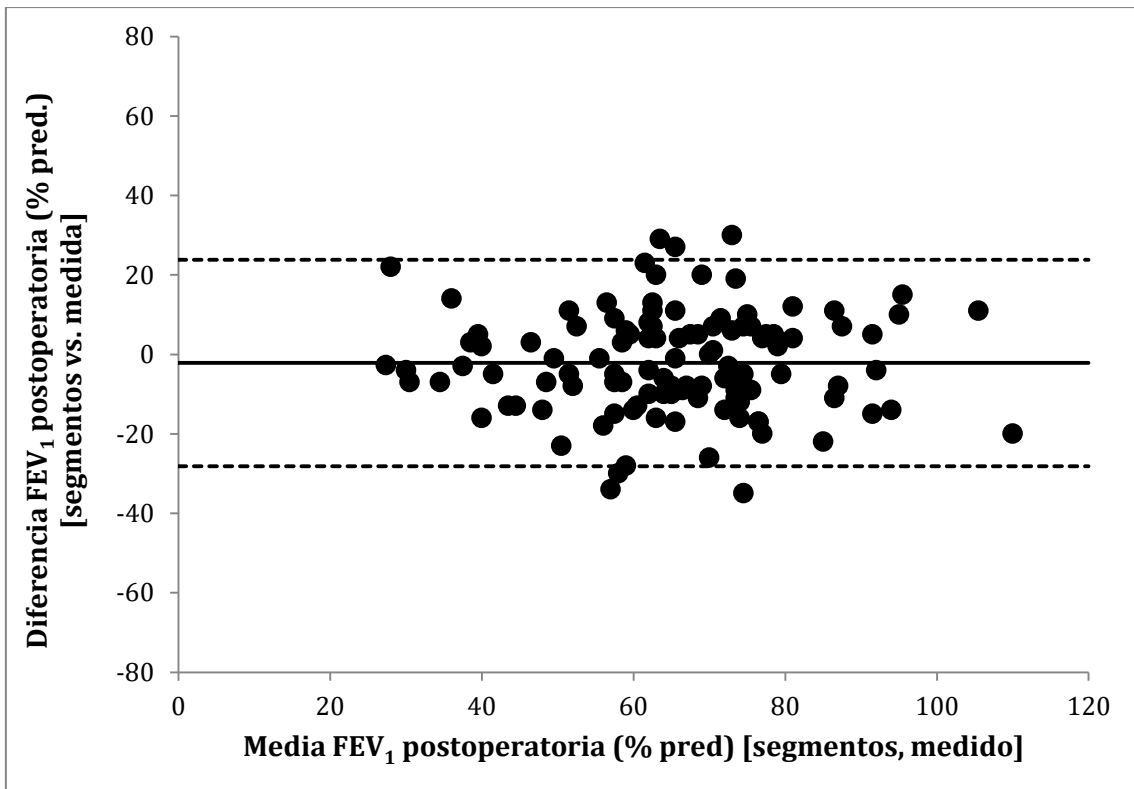
**Figura 43.** Concordancia entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) postoperatorio y el predicho por el número de segmentos resecados.



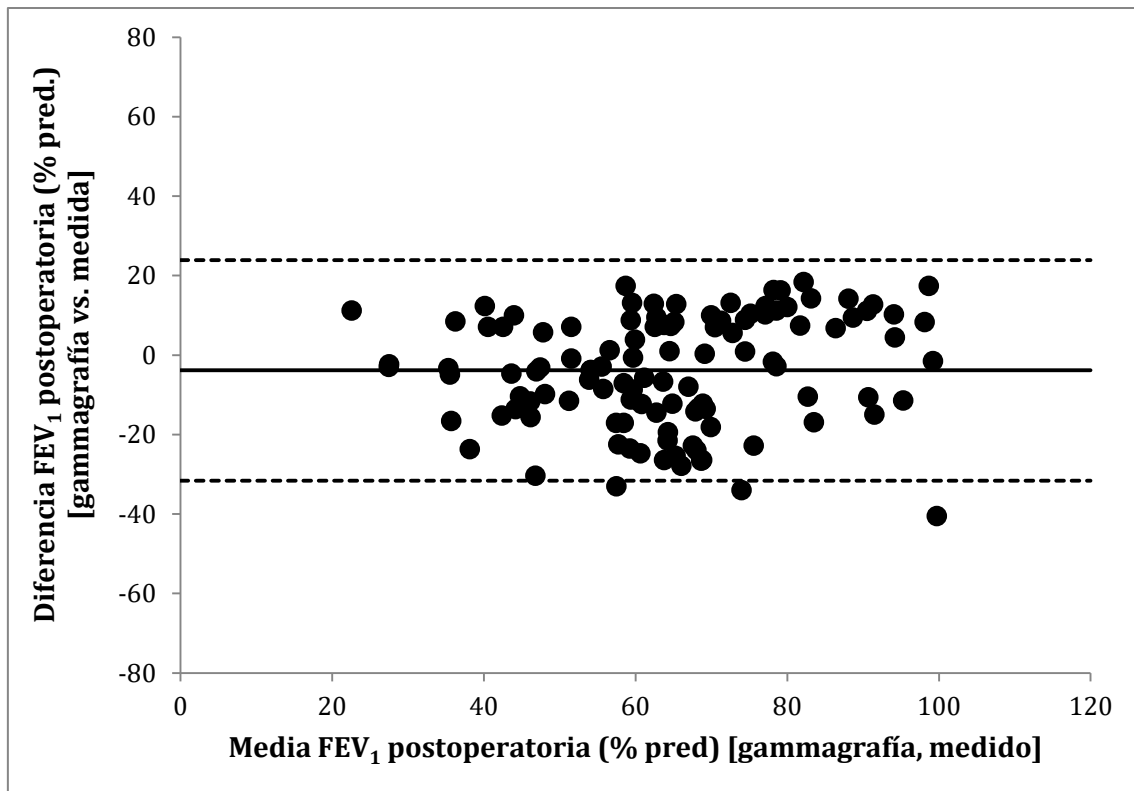
**Figura 44.** Concordancia entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) postoperatorio y el predicho por gammagrafía de perfusión.



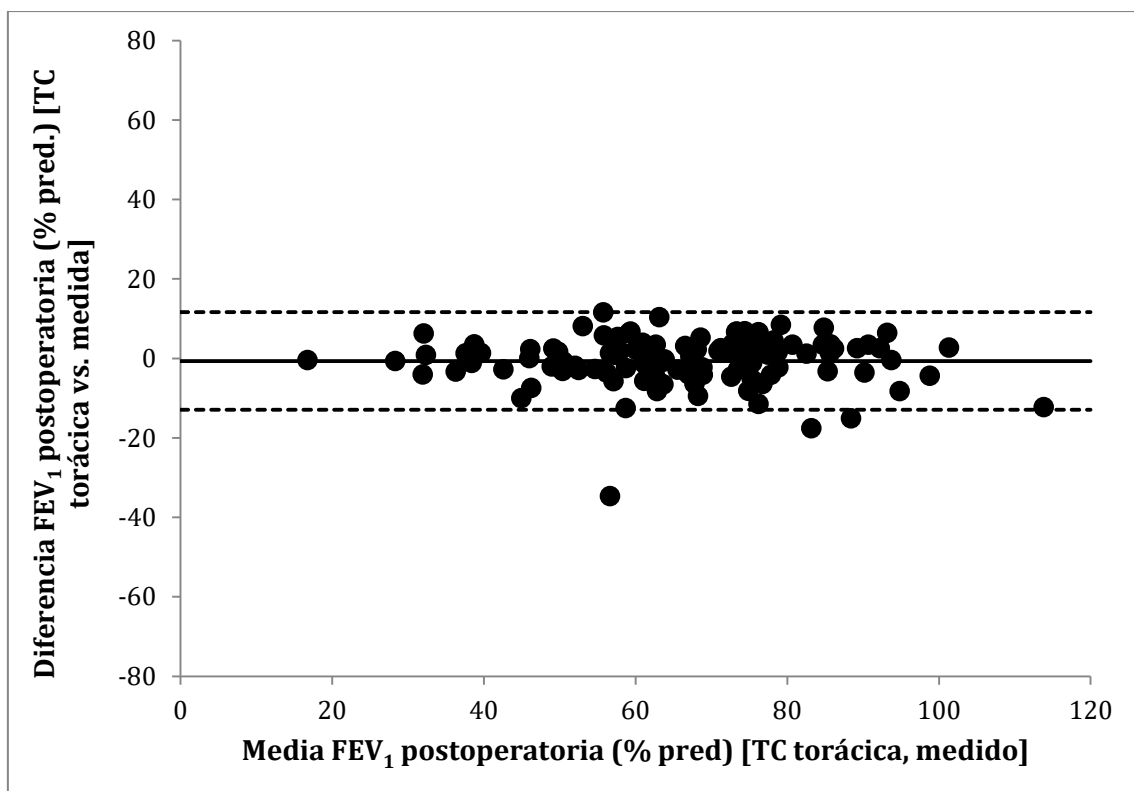
**Figura 45.** Concordancia entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) postoperatorio y el predicho por tomografía computarizada (TC) volumétrica.



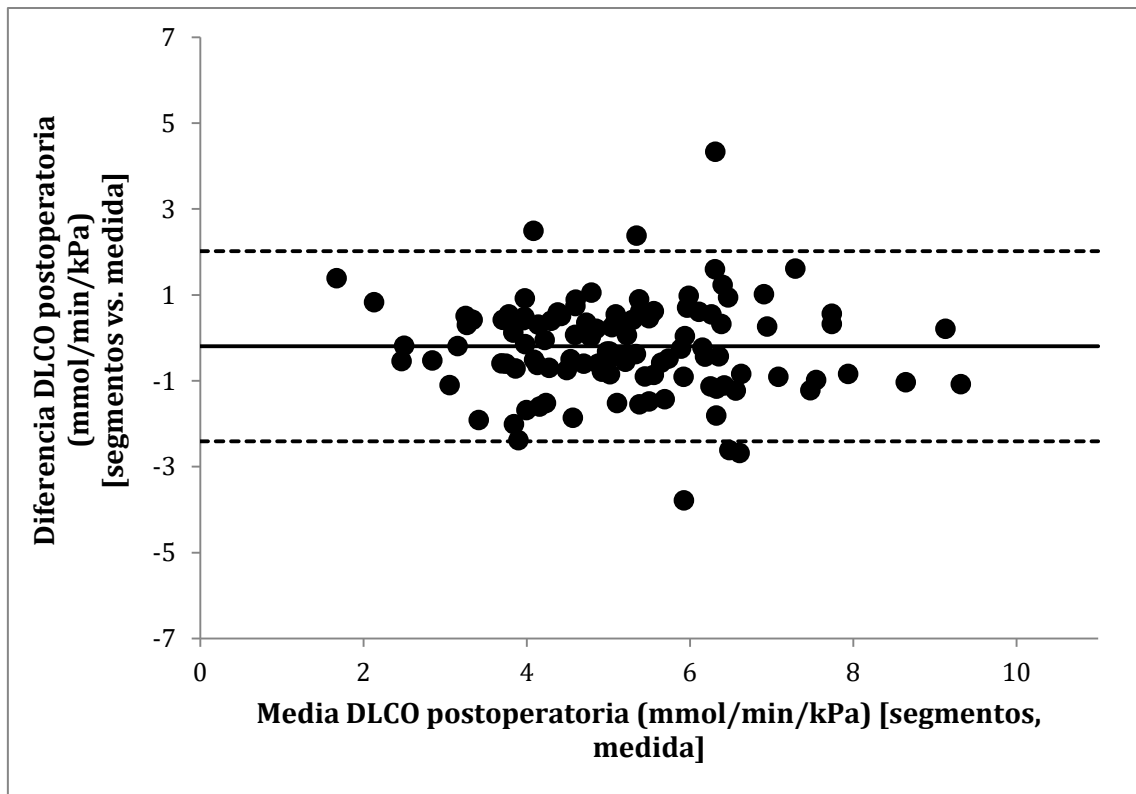
**Figura 46.** Concordancia entre el porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) postoperatorio y el predicho por el número de segmentos resecados.



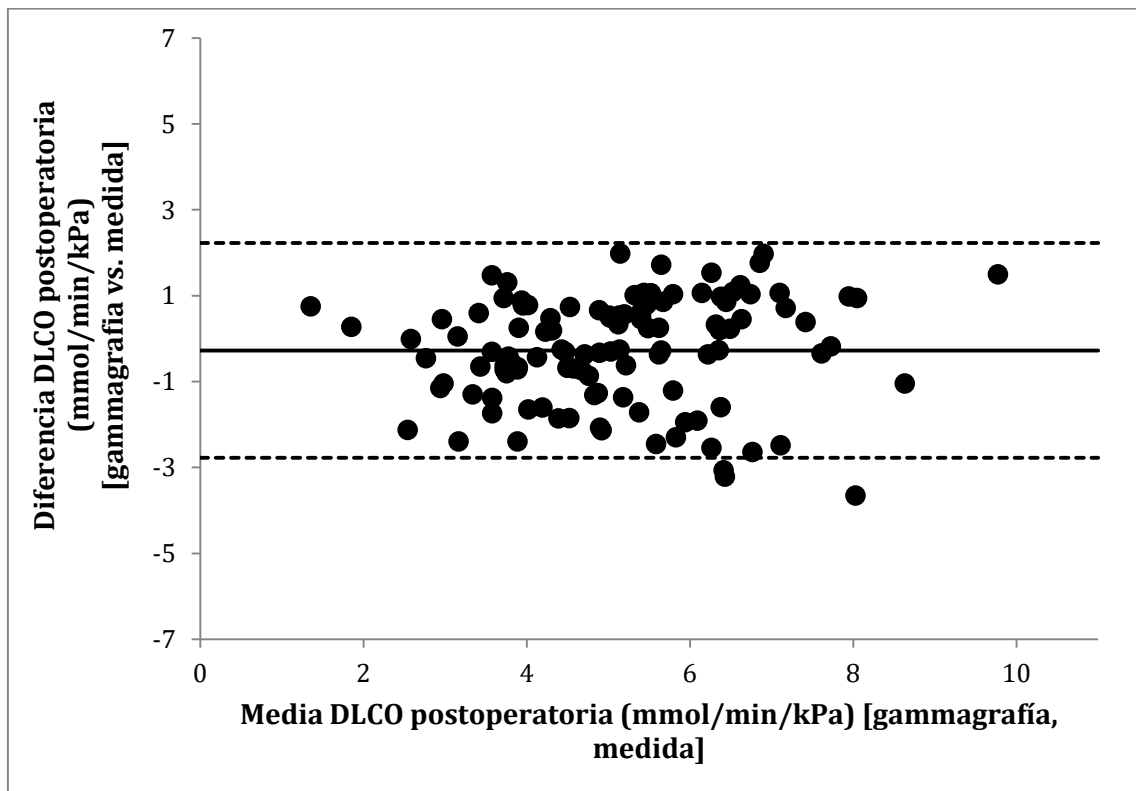
**Figura 47.** Concordancia entre el porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) postoperatorio y el predicho por gammagrafía.



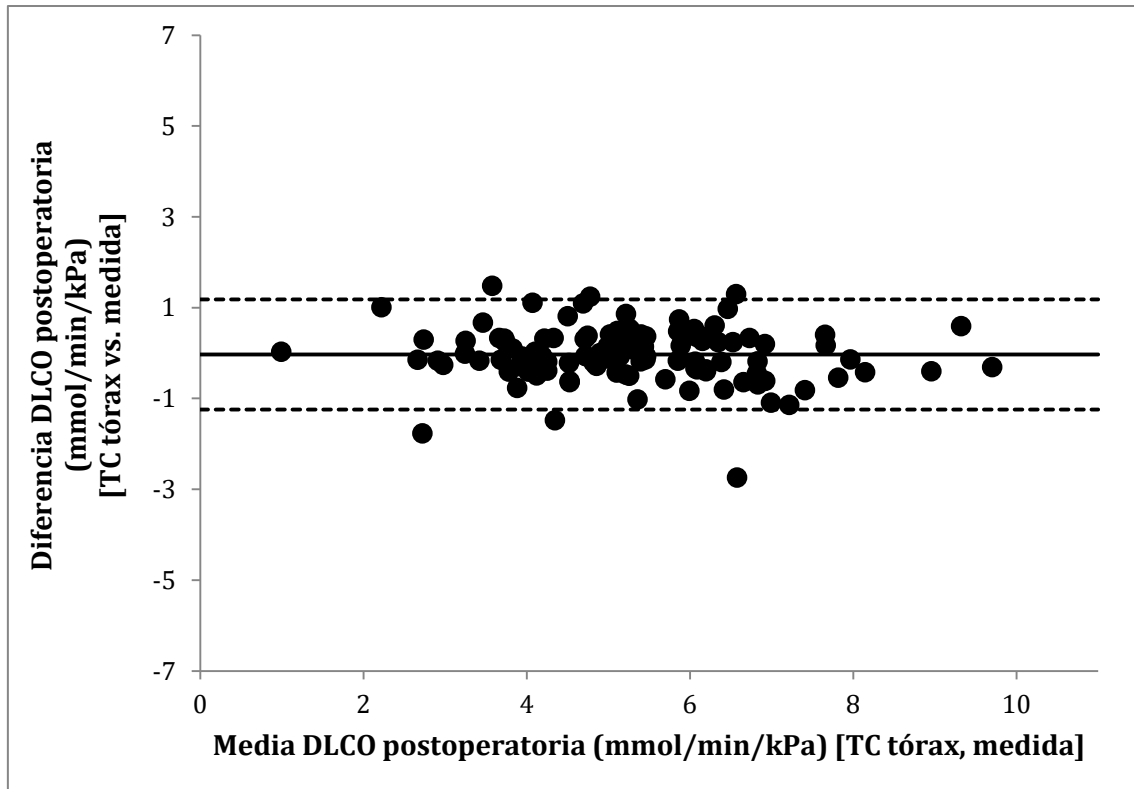
**Figura 48.** Concordancia entre el porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) postoperatorio y el predicho por TC volumétrica.



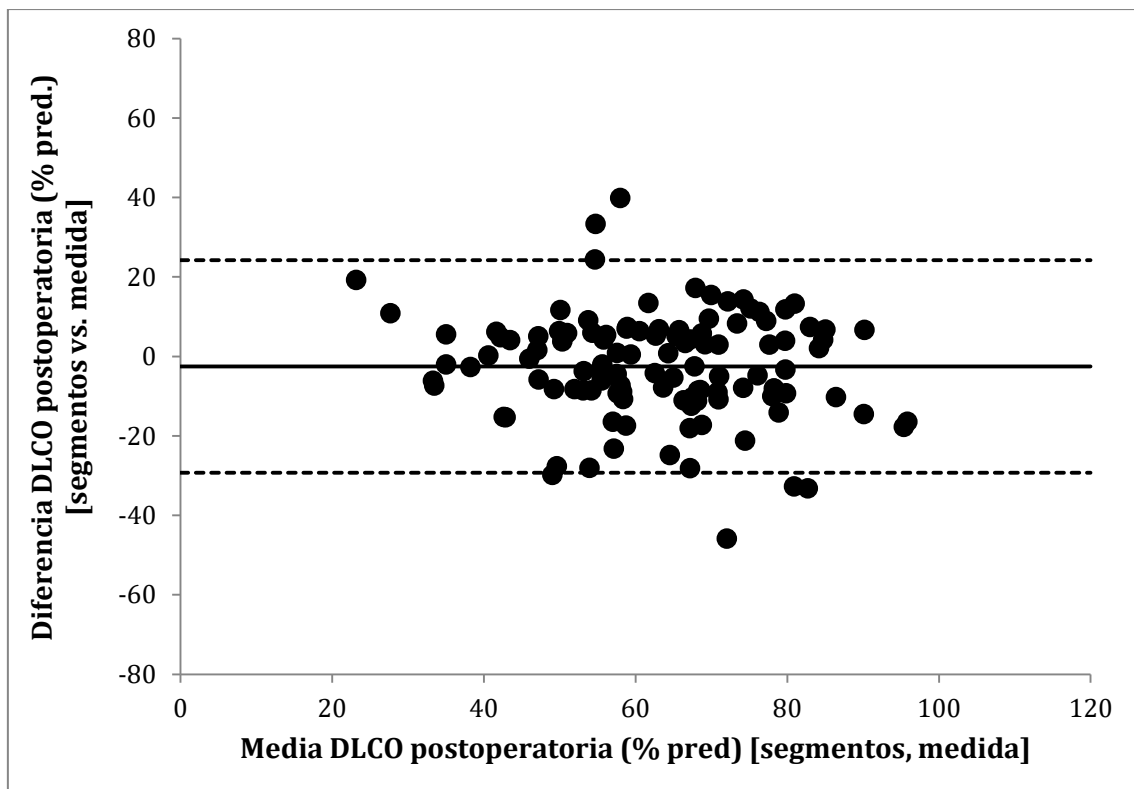
**Figura 49.** Concordancia entre la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) postoperatoria y la predicha por el número de segmentos resecados.



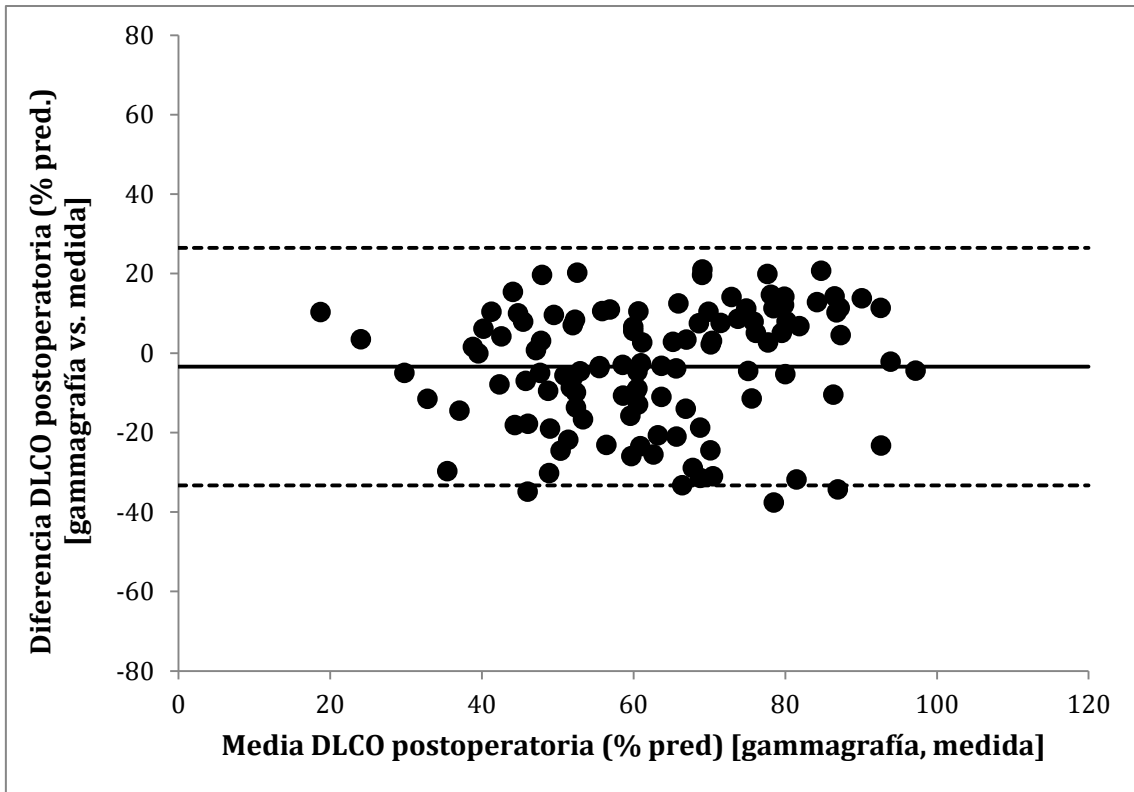
**Figura 50.** Concordancia entre la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) postoperatoria y la predicha por gammagrafía de perfusión.



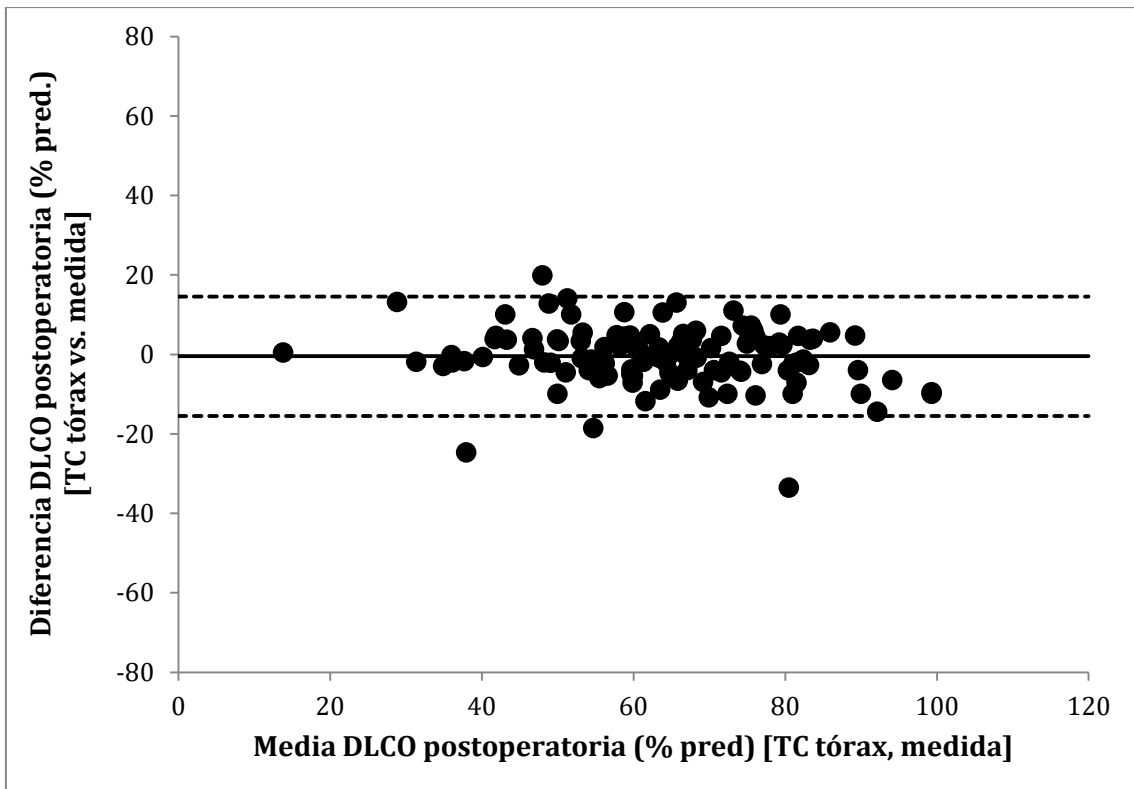
**Figura 51.** Concordancia entre la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) postoperatoria y la predicha por TC volumétrica.



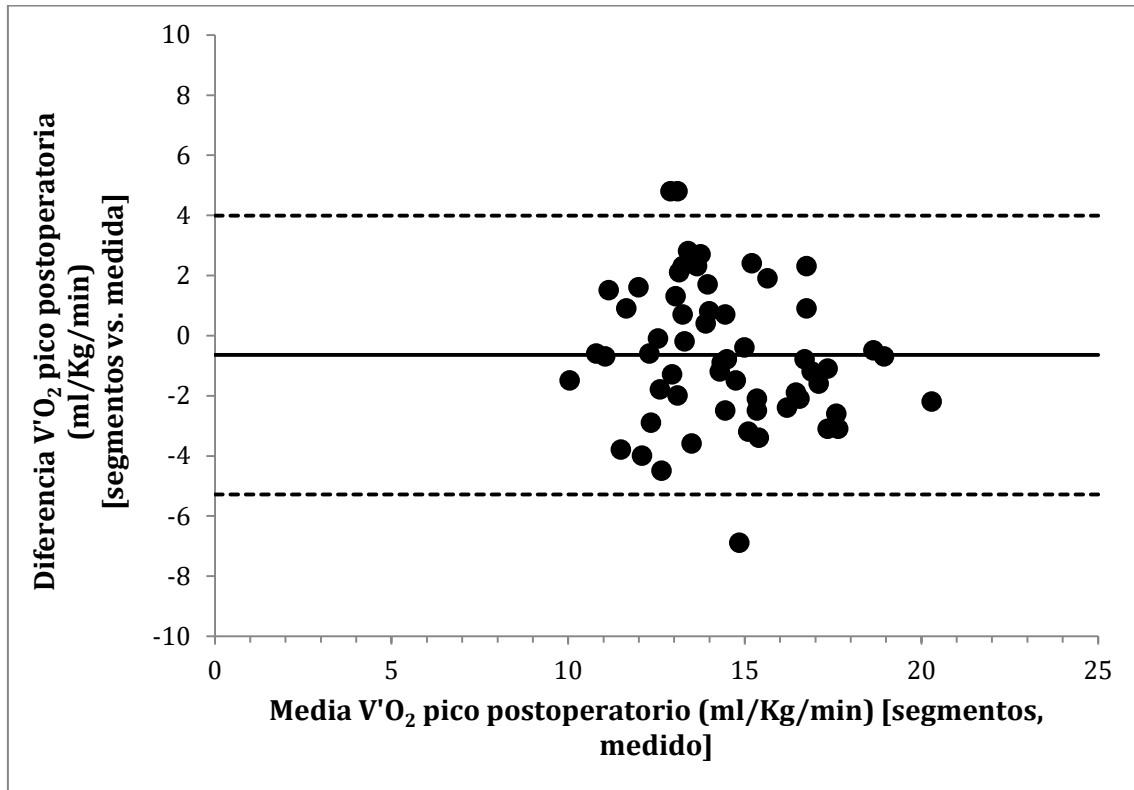
**Figura 52.** Concordancia entre el porcentaje de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) postoperatoria y la predicha por el número de segmentos resecaados.



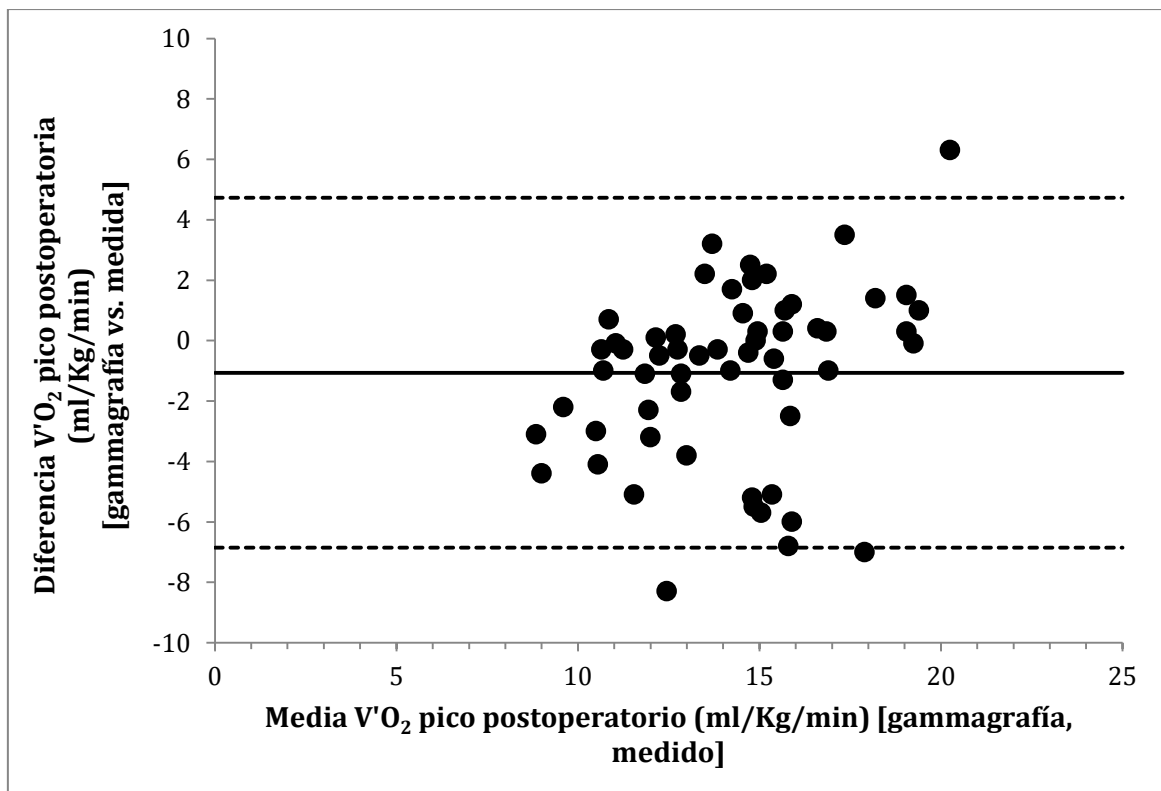
**Figura 53.** Concordancia entre el porcentaje de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) postoperatoria y la predicha por gammagrafía.



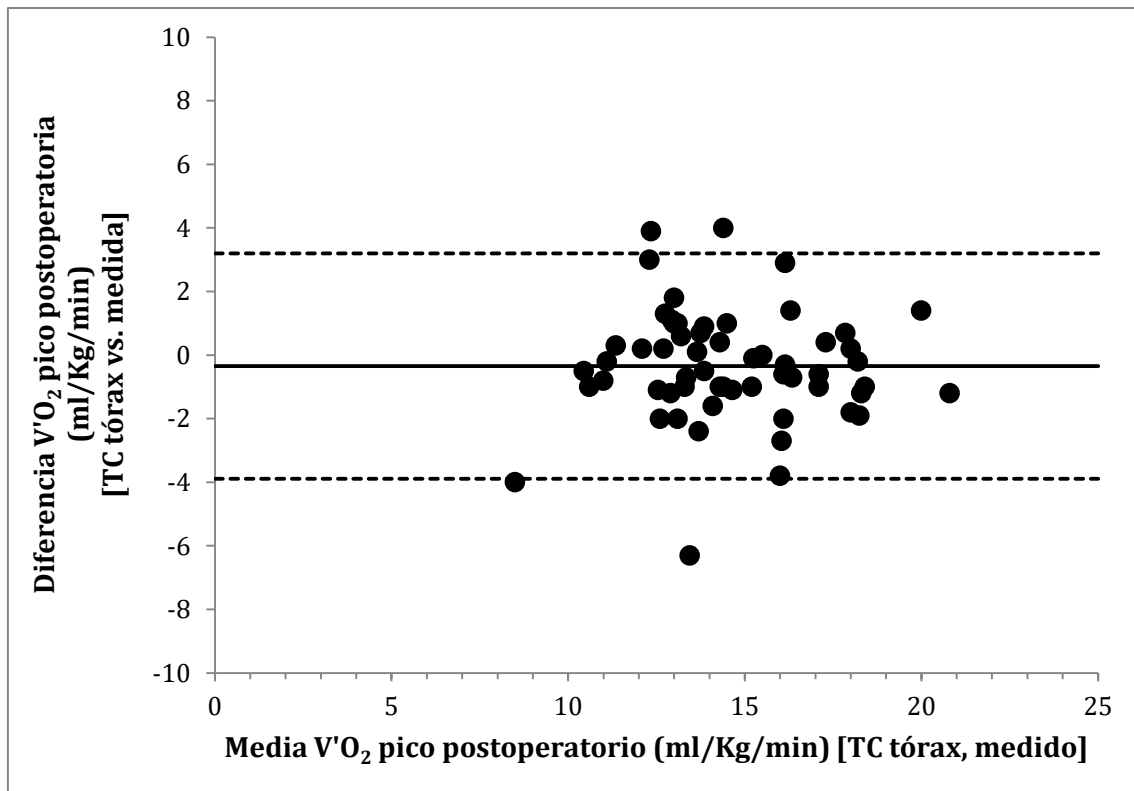
**Figura 54.** Concordancia entre el porcentaje de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) postoperatoria y la predicha por TC volumétrica.



**Figura 55.** Concordancia entre el consumo de oxígeno ( $V'O_2$ ) pico postoperatorio y el predicho por el número de segmentos resecados.



**Figura 56.** Concordancia entre el consumo de oxígeno ( $V'O_2$ ) pico postoperatorio y el predicho por gammagrafía.



**Figura 57.** Concordancia entre el consumo de oxígeno ( $V'O_2$ ) pico postoperatorio y el predicho por TC volumétrica.



## **5. IMPACTO DE LOS DISTINTOS PROCEDIMIENTOS DE PREDICCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR POSTOPERATORIA EN LA DECISIÓN DE OPERABILIDAD**

Las figuras 58-60 muestran el impacto sobre la decisión quirúrgica de los tres procedimientos evaluados para estimar la función pulmonar postoperatoria.

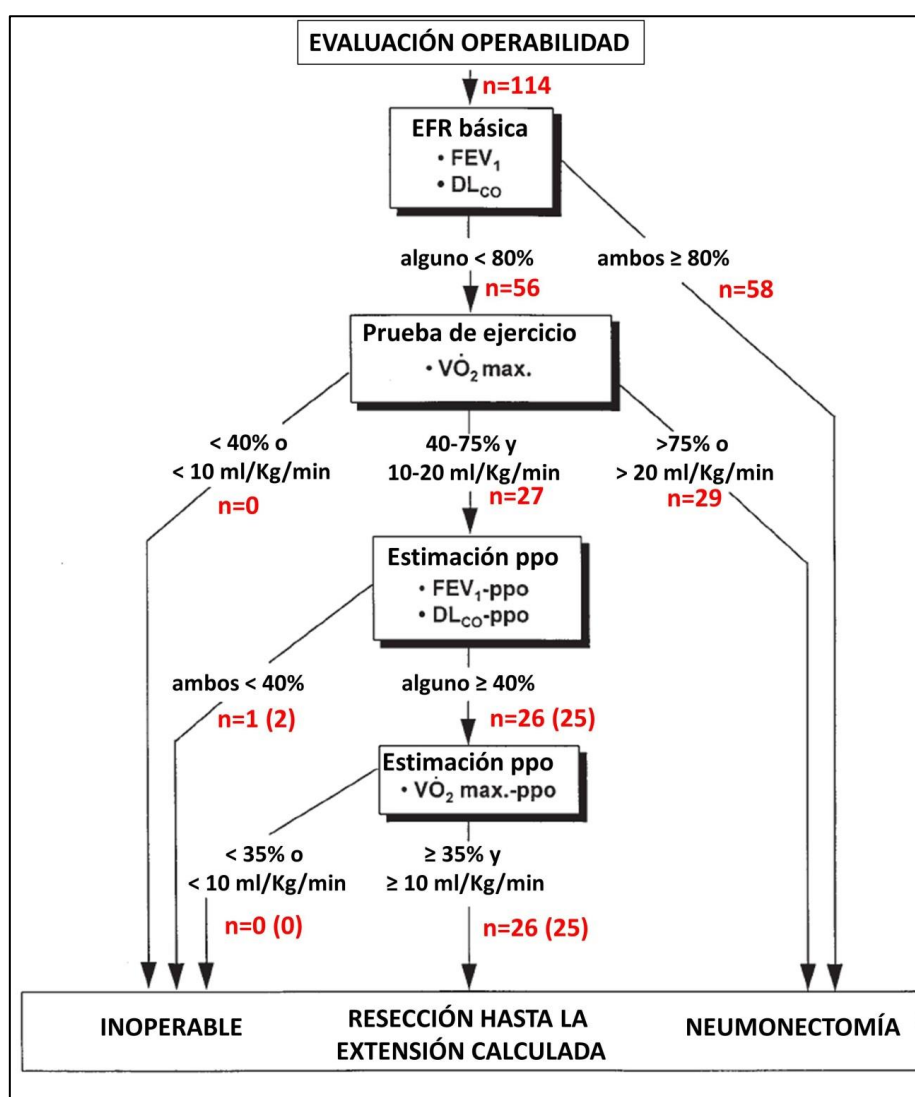
En 58 de los 114 pacientes analizados, tanto la FEV<sub>1</sub> como la DLCO fueron superiores al 80% de su valor de referencia, por lo que fueron considerados pacientes de “bajo riesgo” y, por tanto, candidatos a cirugía sin requerir más exploraciones.

En los restantes 56 pacientes, alguno de los parámetros de función pulmonar fue inferior al 80% de su valor de referencia, por lo que fueron sometidos a una prueba de esfuerzo para valorar la tolerancia al ejercicio. 29 de estos 56 pacientes obtuvieron valores de V'O<sub>2</sub>max superiores a 20 ml/kg/min, por lo que se consideró que podrían tolerar hasta una neumonectomía. Por los criterios de definición de nuestro estudio, ningún paciente de los incluidos tenía un V'O<sub>2</sub>max inferior a 10ml/Kg/min, lo que haría que fuera considerado como inoperable. Finalmente, el V'O<sub>2</sub>max estuvo comprendido entre 10 y 20 ml/Kg/min (o entre 40 y 75% de su valor de referencia) en 27 enfermos.

En estos últimos 27 pacientes es en los que resulta imprescindible estimar la función pulmonar postoperatoria para tomar una decisión definitiva sobre su operabilidad. Atendiendo a los valores postoperatorios reales obtenidos en nuestra cohorte, dos pacientes deberían haber sido considerados inoperables por presentar valores de FEV<sub>1</sub> y DLCO postoperatoria inferiores al 40%, mientras que los otros 25, sí serían subsidiarios de tratamiento quirúrgico por presentar un FEV<sub>1</sub> y una DLCO ≥40%, así como un V'O<sub>2</sub>max ≥ 35% (Figuras 58-60).

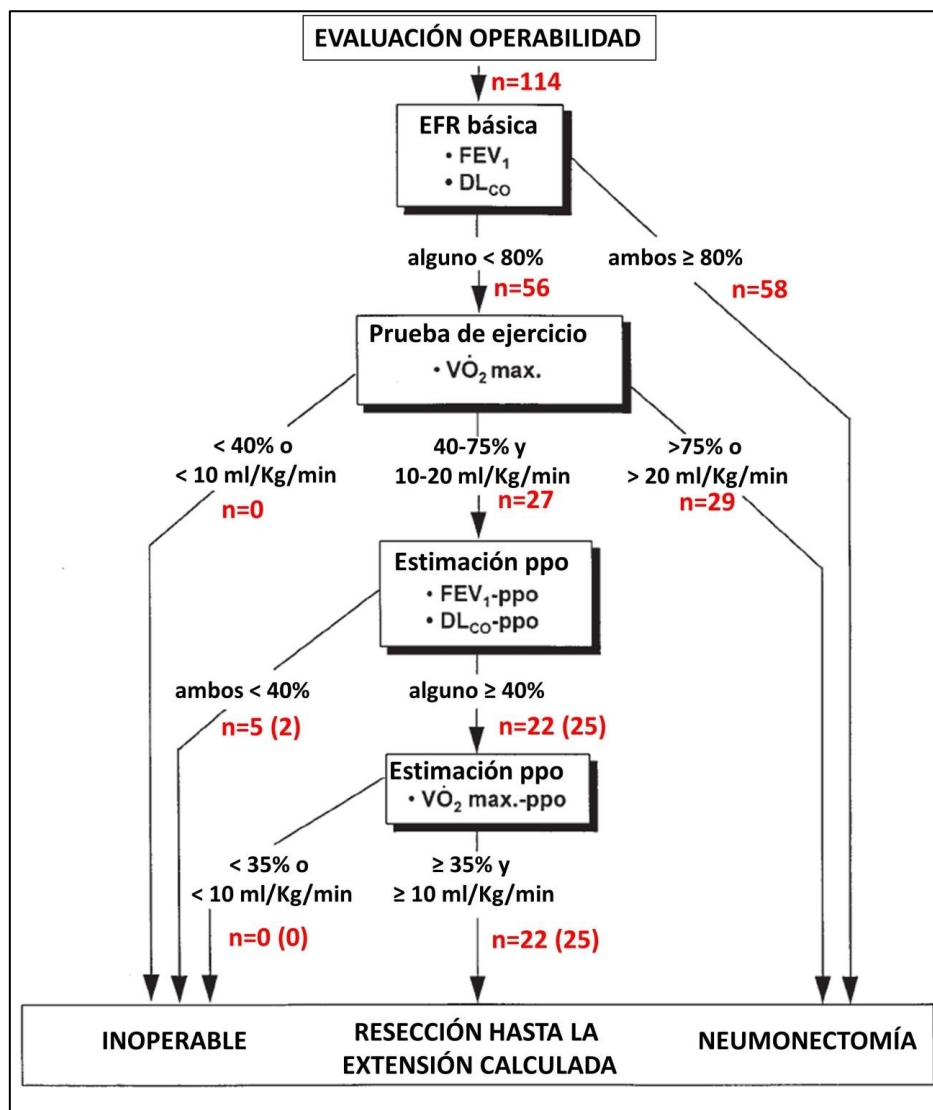
## Resultados

Como muestra la Figura 58, con el procedimiento de predicción de la función pulmonar postoperatoria basado en el conteo del número de segmentos resecaados, sólo se catalogó como inoperable a uno de los dos pacientes que realmente lo eran, permitiendo la resección en 26 pacientes. Es decir, el cálculo de función pulmonar postoperatoria basado en conteo de segmentos sobrestima ligeramente la función pulmonar postoperatoria, convirtiendo en potenciales candidatos quirúrgicos a más pacientes de los realmente indicados.



**Figura 58.** Algoritmo de operabilidad para la predicción postoperatoria por el número de segmentos resecaados. Los números entre paréntesis corresponden a la distribución de los pacientes por sus valores postoperatorios reales.

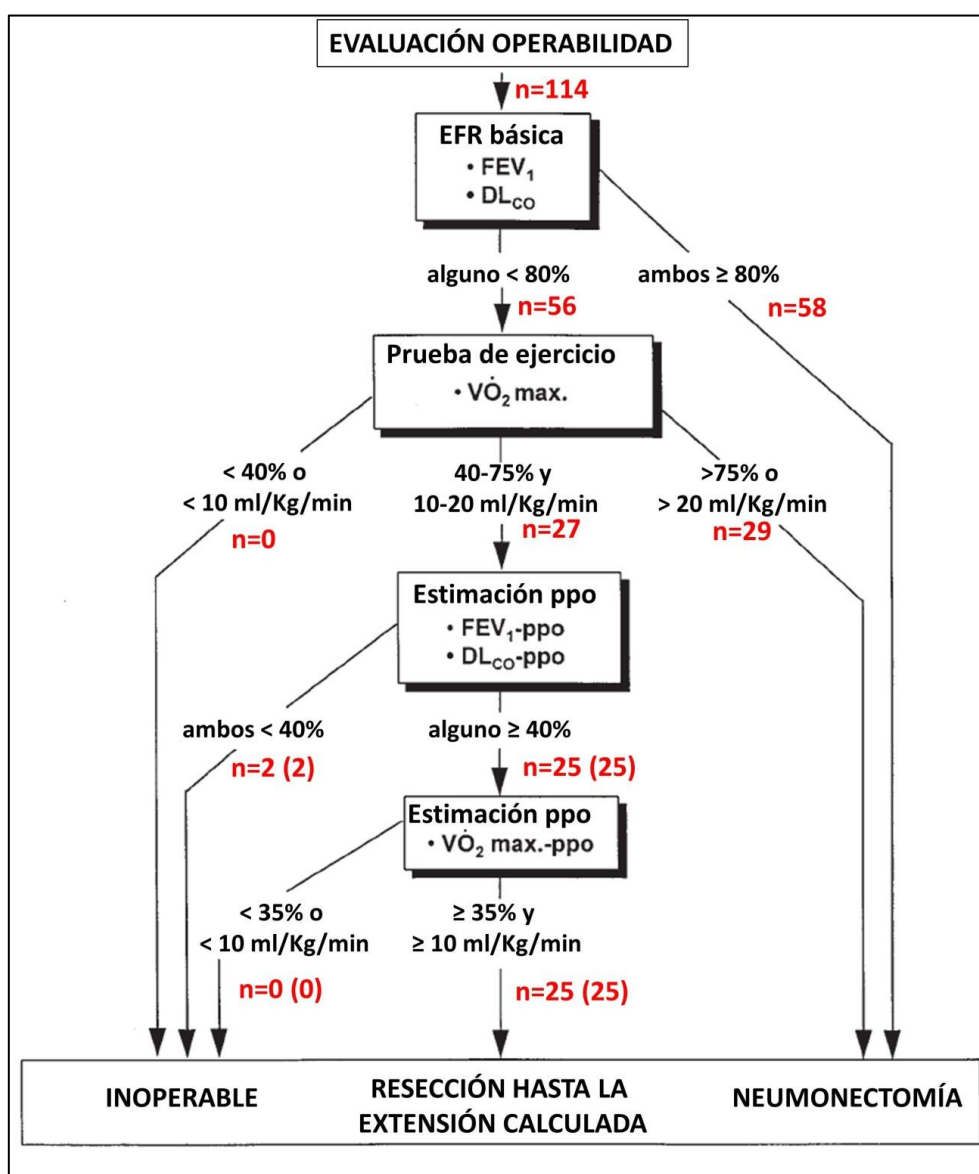
Por el contrario, con la estimación de la función pulmonar postoperatoria basada en la gammagrafía de perfusión, se catalogaron como inoperables a 5 pacientes, limitando la posibilidad de resección quirúrgica a 22 de los 25 pacientes realmente operables (Figura 59). Es decir, en nuestra cohorte, el cálculo de la función pulmonar postoperatoria basado en la gammagrafía de perfusión infraestima la función pulmonar postoperatoria, privando de un tratamiento curativo a pacientes que podrían tener opción a una erradicación total de su enfermedad.



**Figura 59.** Algoritmo de operabilidad para la predicción postoperatoria por la gammagrafía de perfusión. Los números entre paréntesis corresponden a la distribución de los pacientes por sus valores postoperatorios reales.

## Resultados

Por último, la estimación de la función pulmonar postoperatoria mediante TC distribuye adecuadamente a todos los pacientes en las diferentes categorías de operabilidad (Figura 60). Los cálculos realizados con los datos de la TC volumétrica permiten que ningún paciente candidato a una cirugía curativa de resección tumoral se prive de la misma y evitan que pacientes con alto riesgo sean erróneamente aceptados para cirugía.



**Figura 60.** Algoritmo de operabilidad para la predicción postoperatoria por la TC volumétrica. Los números entre paréntesis corresponden a la distribución de los pacientes por sus valores postoperatorios reales.

Según todo lo anterior, la estimación de la función pulmonar postoperatoria mediante TC permite alcanzar una óptima concordancia en la decisión quirúrgica con la que se realizaría si se conociese la función pulmonar postoperatoria real (índice kappa  $1,00 \pm 0,00$ ;  $p < 0,001$ ). Aunque también significativos, los niveles de concordancia en la decisión quirúrgica fueron menores para el recuento de segmentos resecaos (índice kappa  $0,649 \pm 0,322$ ;  $p < 0,001$ ) o para la gammagrafía de perfusión (índice kappa  $0,521 \pm 0,229$ ;  $p = 0,002$ ).

## **6. GENERACIÓN DE ECUACIONES DE PREDICCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR POSTOPERATORIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA**

### **6.1. DESARROLLO DE ECUACIONES DE PREDICCIÓN ESPECÍFICAS**

Una vez reconocida la superioridad de la estimación de la función pulmonar postoperatoria mediante TC con respecto a las técnicas convencionales, con objeto de mejorar su capacidad predictiva, se han generado ecuaciones de predicción que permiten la determinación individualizada de cada parámetro funcional y de su límite inferior. Este último parámetro aporta certeza en el cálculo, al proporcionar el valor del parámetro a estudiar (FVC-ppo, FEV<sub>1</sub>-ppo, DLCO-ppo o V'O<sub>2</sub>max-ppo) por encima del cual se encontrarán el 95% de los sujetos.

En la tabla 16 se muestran las distintas ecuaciones de estimación de la función pulmonar postoperatoria a partir de las características antropométricas, función pulmonar basal y extensión de la resección planteada.

**Tabla 16.** Ecuaciones de predicción de la función pulmonar postoperatoria integrando características antropométricas y volúmenes pulmonares por TC\*

Parámetro	Fórmula	r <sup>2</sup>	RSD
FVC-ppo, % pred.	$(0,731 * FVC) + (91,931 * FC) - (0,06714 * T) - 55,776$	0,980	2,4422
FEV <sub>1</sub> -ppo, % pred.	$(0,755 * FEV_1) + (80,234 * FC) - 60,440$	0,982	2,3155
DLCO-ppo, % pred.	$(0,728 * DLCO) + (75,441 * FC) - (0,135 * T) - (0,05417 * E) + (0,04488 * P) - 31,699$	0,977	2,3864
V'O <sub>2</sub> pico-ppo, ml/Kg/min	$(0,769 * V'O_2 \text{ pico}) + (19,294 * FC) + (0,01925 * BMI) - 15,386$	0,991	0,2572

\*Las ecuaciones de predicción se desarrollan a partir de la talla (en cm), peso (en Kg), edad (en años), índice de masa corporal (en Kg/m<sup>2</sup>), factor de corrección por el porcentaje de volumen pulmonar a resecar determinado mediante tomografía computarizada y los valores basales de FVC (% pred.), FEV<sub>1</sub> (% pred.), DLCO (%pred) o V'O<sub>2</sub> pico (ml/Kg/min).

El límite inferior del valor predicho se determina como: *valor predicho postoperatorio - 1.645 x RSD*.

Abreviaturas: FVC=capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; V'O<sub>2</sub> = consumo de oxígeno; ppo = predicho postoperatorio; FC = factor de corrección por la tomografía computarizada; T = talla; E = edad; P = peso; BMI = índice de masa corporal; r<sup>2</sup> = coeficiente de determinación ajustado; RSD = desviación estándar de los residuales.

## **6.2. VALIDACIÓN DE LAS ECUACIONES DE REGRESIÓN**

Con el objetivo de validar las ecuaciones de predicción de la función pulmonar postoperatoria, se reclutó una cohorte de validación cuyas características se muestran en la tabla 17. La cohorte se componía de 43 individuos, similares a los de la cohorte de generación. Predominaban los varones de edad media con diagnóstico histológico de adenocarcinoma invasivo de predominio acinar. El tipo de cirugía más frecuentemente realizada fue la lobectomía y más de la mitad de los pacientes se encontraban en estadio IA (tabla 18).



Tabla 17. Características generales de la cohorte de validación\*

<b>Variable</b>		
n		43
<b>Sexo</b>		
	Mujeres	13 (30,2%)
	Hombres	30 (69,8%)
Edad, años		66 ± 11
Talla, m		1.65 ± 0.07
Peso, Kg		71 ± 13
BMI, Kg/m <sup>2</sup>		26.0 ± 3.6
<b>Diagnóstico histológico</b>		
	Adenocarcinoma	26 (60,5%)
	Epidermoide	10 (23,3%)
	Tumor neuroendocrino células grandes	2 (4,7%)
	Metástasis	2 (4,7%)
	Carcinoide típico	1 (2,3%)
	Carcinoma sarcomatoide	1 (2,3%)
	Tumor fibroso solitario	1 (2,3%)
<b>Tipo adenocarcinoma</b>		
	Mínimamente invasivo	2 (8,3%)
	Invasivo predominio lepidico	7 (29,2%)
	Invasivo predominio acinar	10 (41,7%)
	Invasivo predominio papilar	2 (8,3%)
	Invasivo predominio sólido	1 (4,2%)
	Invasivo mucinoso	2 (8,3%)
<b>Tipo de cirugía</b>		
	Lobectomía	35 (81,4%)
	Bilobectomía	5 (11,7%)
	Neumonectomía	3 (7,0%)
<b>Tipo de resección realizada</b>		
	Neumonectomía derecha	1 (2,3%)
	Neumonectomía izquierda	2 (4,7%)
	Bilobectomía LID + LM	3 (7,0%)
	Bilobectomía LSD + LM	2 (4,7%)
	Lobectomía LID	5 (11,6%)
	Lobectomía LII	7 (16,3%)
	Lobectomía LSI	7 (16,3%)
	Lobectomía LSD	15 (34,9%)
	Lobectomía LM	1 (2,3%)

\*Los datos son número (porcentaje) o media ± desviación estándar, según su distribución. Abreviaturas: BMI = índice de masa corporal, LID = lóbulo inferior derecho, LM = lóbulo medio, LSD = lóbulo superior derecho, LII = lóbulo inferior izquierdo, LSI = lóbulo superior izquierdo.

**Tabla 18.** Estadificación TNM de los pacientes de la cohorte de validación

Estadificación TNM	
T1AN0M0	15 (37,5%)
T1AN1M0	2 (5,0%)
T1BN0M0	7 (17,5%)
T1BN1M0	1 (2,5%)
T2AN0M0	6 (15,0%)
T2AN1M0	2 (5,0%)
T2BN1M0	1 (2,5%)
T3N0M0	3 (7,5 %)
T3N2M0	1 (2,5%)
T4N0M0	1 (2,5%)
T4N1M0	1 (2,5%)
Estadio	
IA	22 (55,0%)
IB	6 (15,0%)
IIA	3 (7,5%)
IIB	6 (15,0%)
IIIA	1 (2,5%)
IIIB	2 (5,0%)

El intervalo de tiempo transcurrido entre la evaluación de función pulmonar pre- y postoperatoria fue de  $3,3 \pm 0,9$  meses. En la tabla 19, se muestran los parámetros de función pulmonar pre- y postoperatoria.

**Tabla 19.** Función pulmonar pre- y postoperatoria en los pacientes de la cohorte de validación

	Pre-operatorio	Postoperatorio
FVC, l	$3,39 \pm 0,85$	$2,96 \pm 0,98$
FVC, % pred.	$118 \pm 29$	$89 \pm 20$
FEV <sub>1</sub> , l	$2,35 \pm 0,69$	$1,92 \pm 0,71$
FEV <sub>1</sub> , % pred.	$98 \pm 22$	$74 \pm 18$
FEV <sub>1</sub> /FVC	$0,70 \pm 0,14$	$0,67 \pm 0,15$
DLCO, mmol/min/kPa	$6,66 \pm 1,62$	$5,26 \pm 1,44$
DLCO, % pred.	$84 \pm 17$	$67 \pm 15$
V'O <sub>2</sub> pico, ml/Kg/min (n=21)	$17,0 \pm 3,1$	$13,7 \pm 3,2$

Abreviaturas: FVC = capacidad vital forzada; pred. = predicho; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; V'O<sub>2</sub> = consumo de oxígeno.

### 6.2.1. Relación entre la función postoperatoria real y la estimada con las ecuaciones de regresión

Como se puede observar en la tabla 20, la correlación entre la función postoperatoria real y la estimada mediante ecuaciones de regresión es muy buena para casi todos los parámetros. Únicamente el  $V'O_2$  pico presenta un coeficiente de correlación menor, probablemente debido al número de sujetos en los que se determinó (21 pacientes). En este mismo sentido, conviene destacar que los coeficientes de correlación obtenidos en la cohorte de validación no son tan altos como en la cohorte de generación porque su tamaño muestral es inferior.

**Tabla 20.** Correlación entre la función pulmonar postoperatoria real de la cohorte de validación y la estimada mediante las ecuaciones de regresión generadas\*

	<b>Coefficientes de correlación de Pearson</b>
FVC, l	r=0,955, p<0,001
FVC, % pred.	r=0,905, p<0,001
FEV <sub>1</sub> , l	r=0,953, p<0,001
FEV <sub>1</sub> , % pred.	r=0,909, p<0,001
FEV <sub>1</sub> /FVC	r=0,875, p<0,001
DLCO, mmol/min/kPa	r=0,859, p<0,001
DLCO, % pred.	r=0,812, p<0,001
$V'O_2$ pico, ml/Kg/min (n=21)	r=0,646, p<0,001

\*Se muestran los coeficientes de correlación de Pearson (r) y su nivel de significación (p)

Abreviaturas: FVC = capacidad vital forzada; pred. = predicho; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono;  $V'O_2$  = consumo de oxígeno.

### 6.2.2. Precisión entre la función postoperatoria real y la estimada con las ecuaciones de regresión

En la tabla 21, se puede apreciar que en la cohorte de validación existe una muy buena concordancia (valorada por el coeficiente de correlación intraclase) entre la función postoperatoria real y la estimada mediante las ecuaciones generadas. La concordancia es excelente para la FVC, el FEV<sub>1</sub> y la DLCO, resultando moderada para el consumo de oxígeno pico, probablemente como consecuencia del menor número de pacientes en los que, según el protocolo del estudio, se requirió medir este parámetro.

**Tabla 21.** Coeficiente de correlación intraclase entre la función pulmonar postoperatoria real de la cohorte de validación y la estimada mediante las ecuaciones de regresión generadas \*

	<b>Coefficientes de correlación intraclase</b>
FVC, l	0,9490 (0,9078-0,9720), p<0,001
FVC, % pred.	0,8954 (0,8150-0,9419), p<0,001
FEV <sub>1</sub> , l	0,9520 (0,9131-0,9737), p<0,001
FEV <sub>1</sub> , % pred.	0,9079 (0,8364-0,9491), p<0,001
DLCO, mmol/min/kPa	0,8586 (0,7537-0,9208), p<0,001
DLCO, % pred.	0,8119 (0,6784-0,8935), p<0,001
V'O <sub>2</sub> pico, ml/Kg/min (n=21)	0,6343 (0,2891-0,8335), p=0,0008

\*Valoración de la concordancia según los valores del coeficiente de correlación intraclase (CCI): >0.90: muy buena; 0.71-0.90: buena; 0.51-0.70: moderada; 0.31-0.50: mediocre. Abreviaturas: FVC = capacidad vital forzada; pred. = predicho; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; V'O<sub>2</sub> = consumo de oxígeno.

### 6.2.3. Concordancia entre la función postoperatoria y la estimada con las ecuaciones de regresión

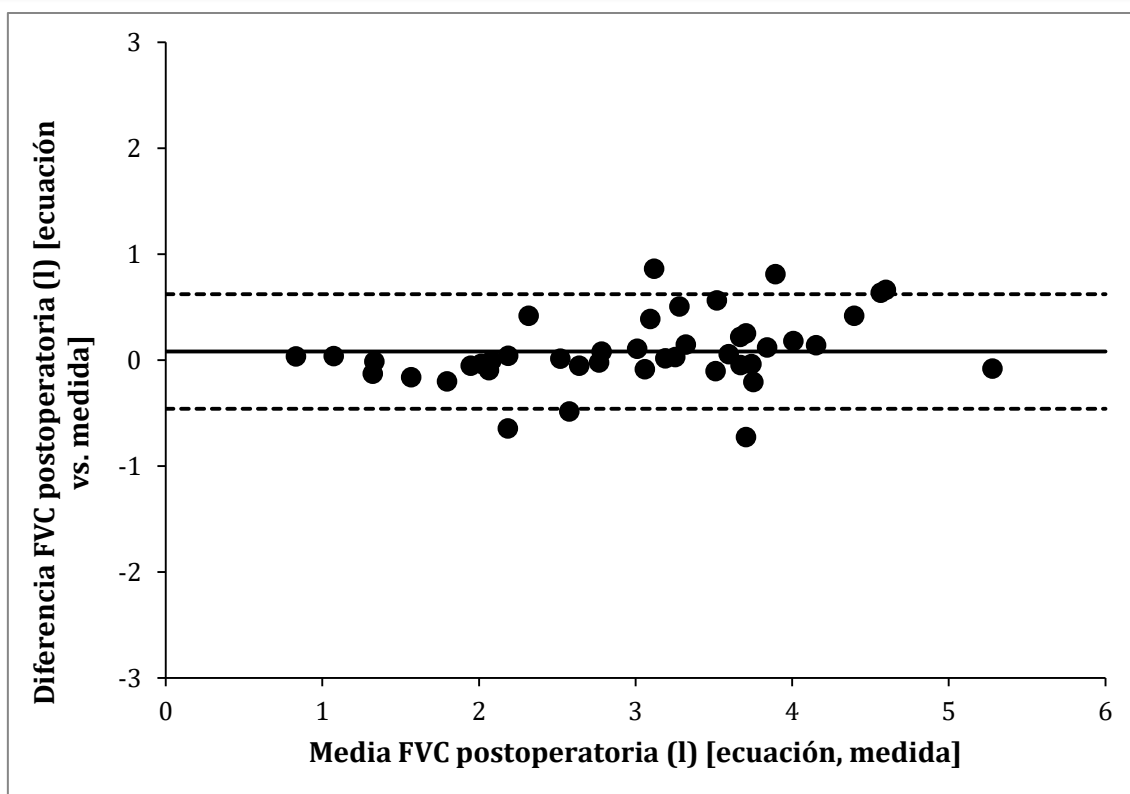
En la tabla 22 y en las Figuras 61 a 67 se presentan los coeficientes de concordancia y sus intervalos de confianza entre la función pulmonar postoperatoria real de la cohorte de validación y la estimada mediante las ecuaciones de regresión generadas. También en este caso, se comprueba que los coeficientes de concordancia están muy próximos a cero, reflejando muy poca desviación en la estimación, y que sus intervalos de confianza tienen escasa amplitud, lo que demuestra una elevada precisión.

**Tabla 22.** Coeficientes de concordancia y su intervalo de confianza entre la función postoperatoria real de la cohorte de validación y la estimada mediante las ecuaciones de regresión generadas

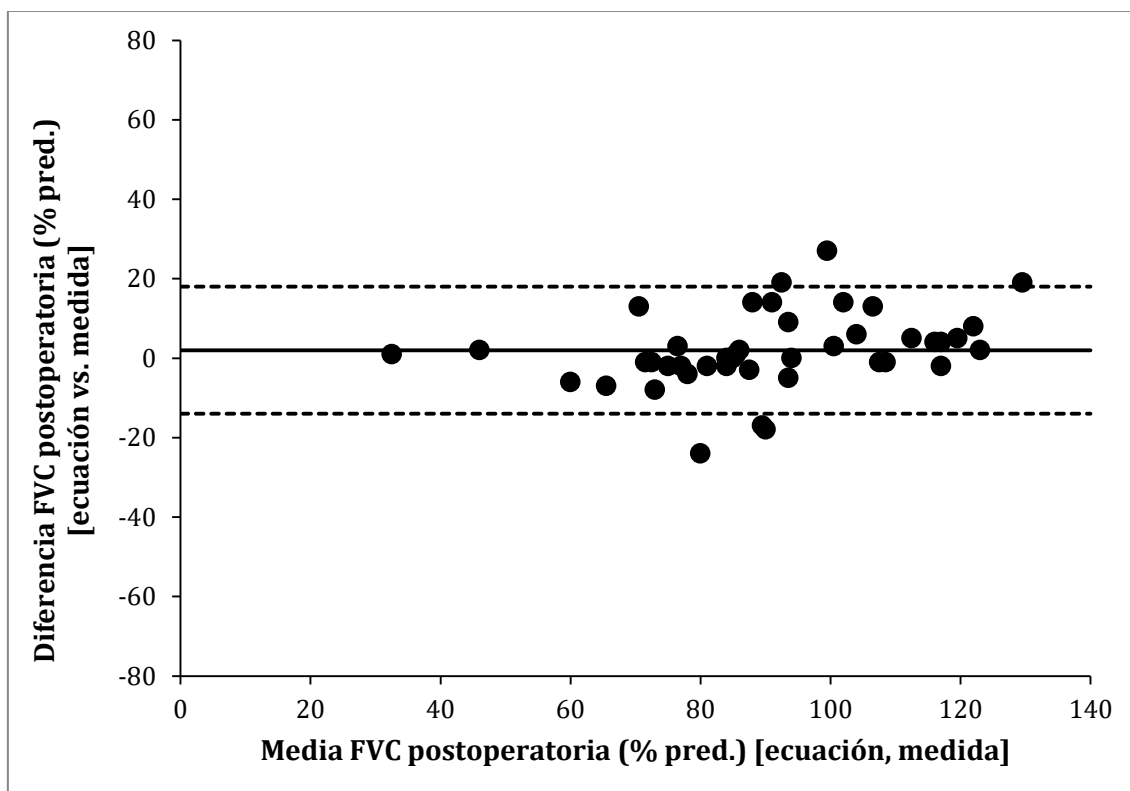
	<b>Coeficientes de concordancia (intervalo de confianza 95%)</b>
FVC, l	0,08 (-0,46, 0,62)
FVC, % pred.	2 (-14, 18)
FEV <sub>1</sub> , l	0,08 (-0,29, 0,45)
FEV <sub>1</sub> , % pred.	2 (-11, 15)
DLCO, mmol/min/kPa	-0,04 (-1,27, 1,19)
DLCO, % pred.	0 (-16, 16)
V'O <sub>2</sub> pico, ml/Kg/min (n=21)	-1,0 (-5,1, 3,1)

Abreviaturas: FVC = capacidad vital forzada; pred. = predicho; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; V'O<sub>2</sub> = consumo de oxígeno.

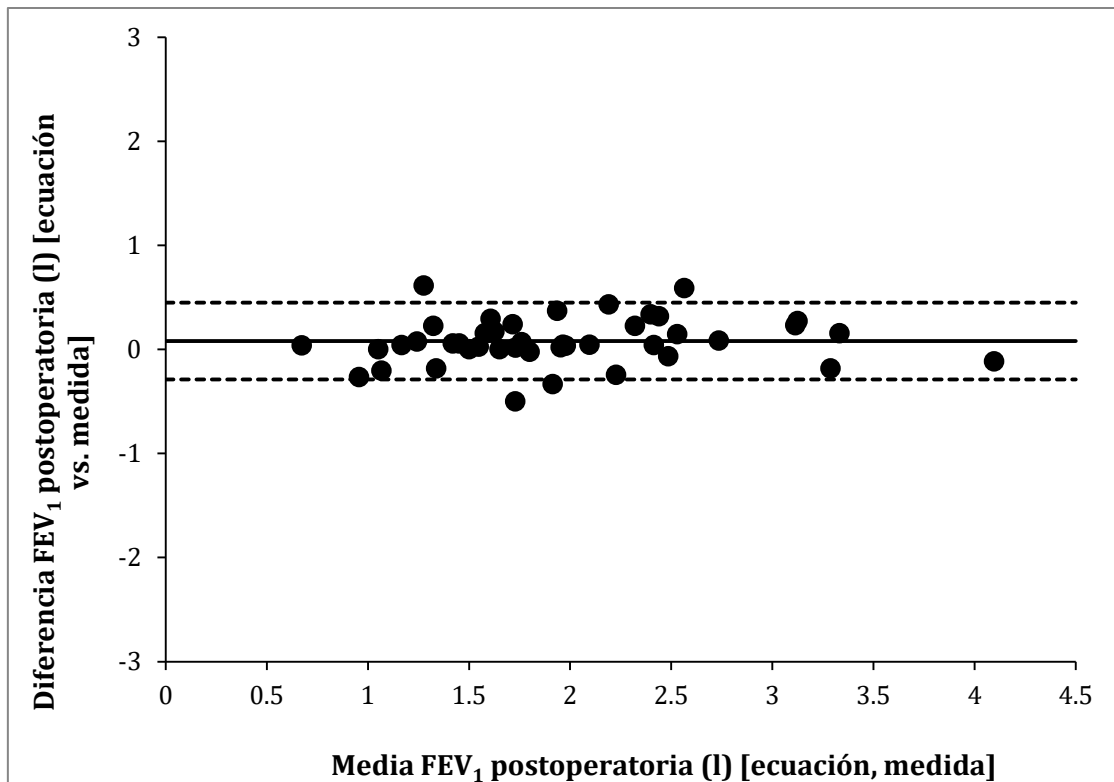
Como se comprueba en las Figuras 61-67, el grado de concordancia es muy elevado para la FVC, FEV<sub>1</sub> y DLCO, expresadas tanto en valor absoluto como en porcentaje de su valor teórico, y algo menor para el V'O<sub>2</sub>max, aunque se mantiene en unos márgenes de estimación asumibles. En definitiva, estos datos confirman la validez de las ecuaciones generadas al verificarlas en otra cohorte de pacientes.



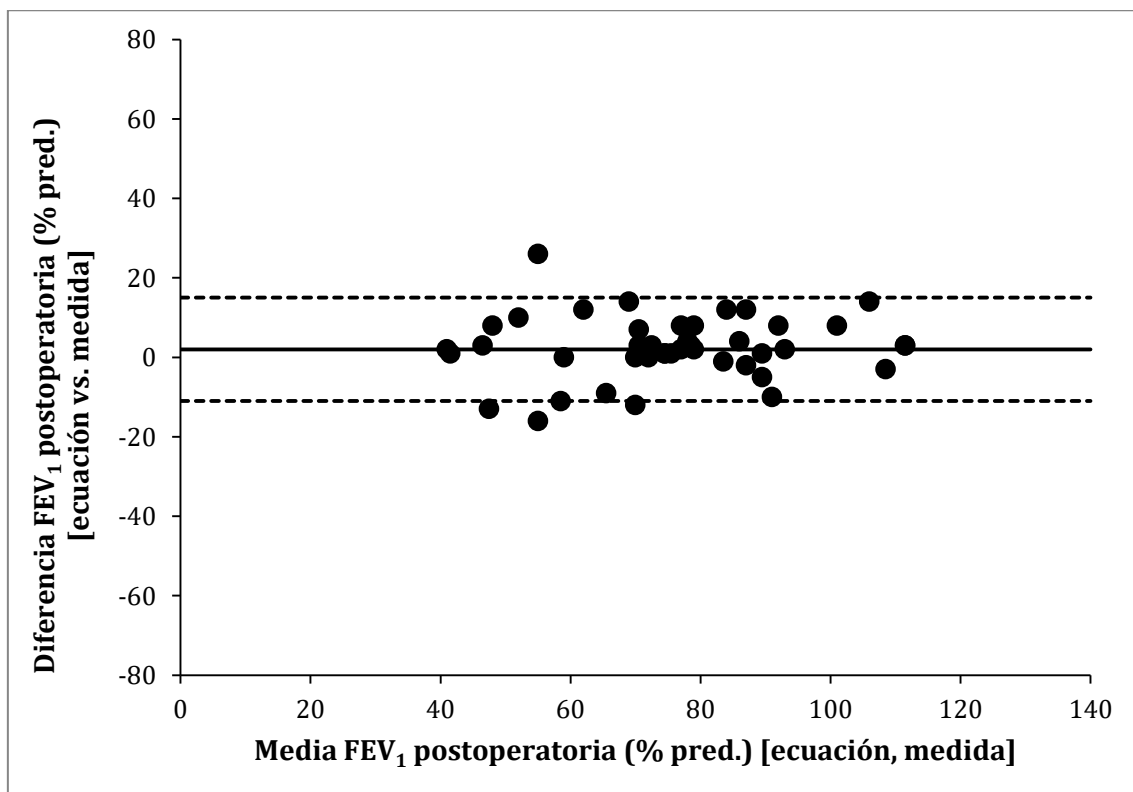
**Figura 61.** Concordancia entre la capacidad vital forzada (FVC) postoperatoria y la estimada mediante las ecuaciones de predicción en la cohorte de validación.



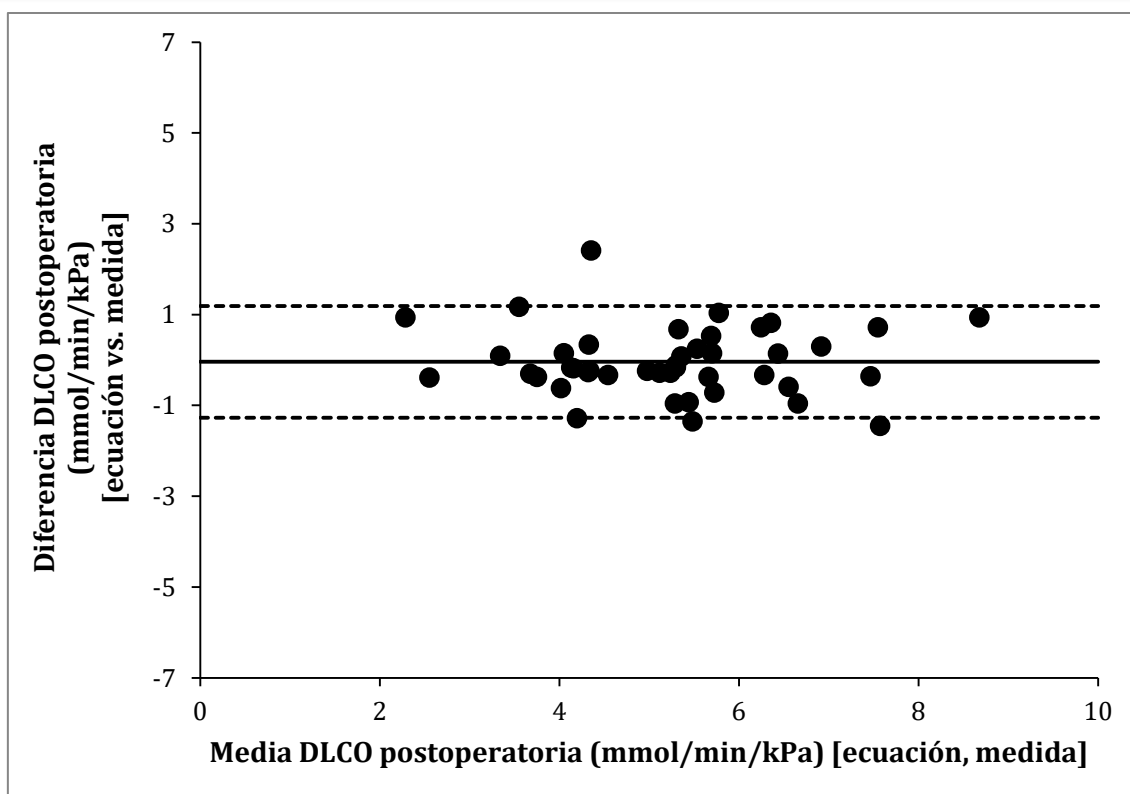
**Figura 62.** Concordancia entre el porcentaje de capacidad vital forzada (FVC) postoperatoria y el estimado mediante las ecuaciones de predicción en la cohorte de validación.



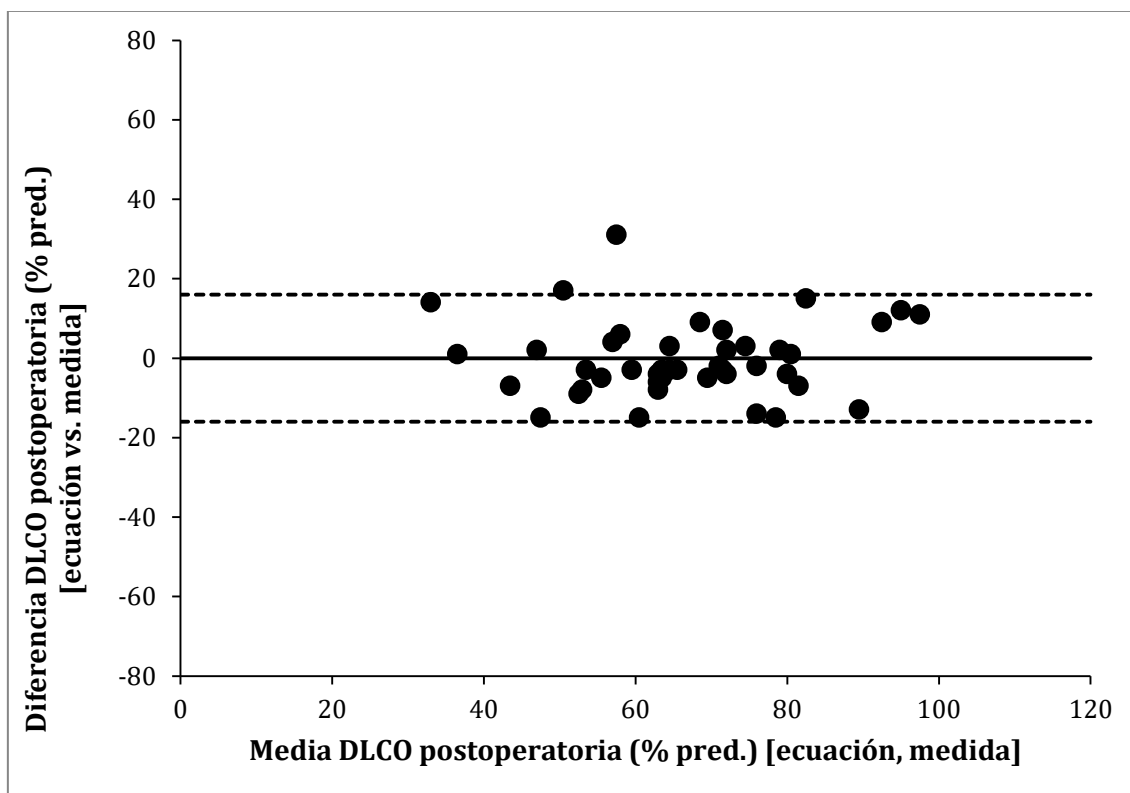
**Figura 63.** Concordancia entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) postoperatorio y el estimado mediante las ecuaciones de predicción en la cohorte de validación.



**Figura 64.** Concordancia entre el porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) postoperatorio y el estimado mediante las ecuaciones de predicción en la cohorte de validación.

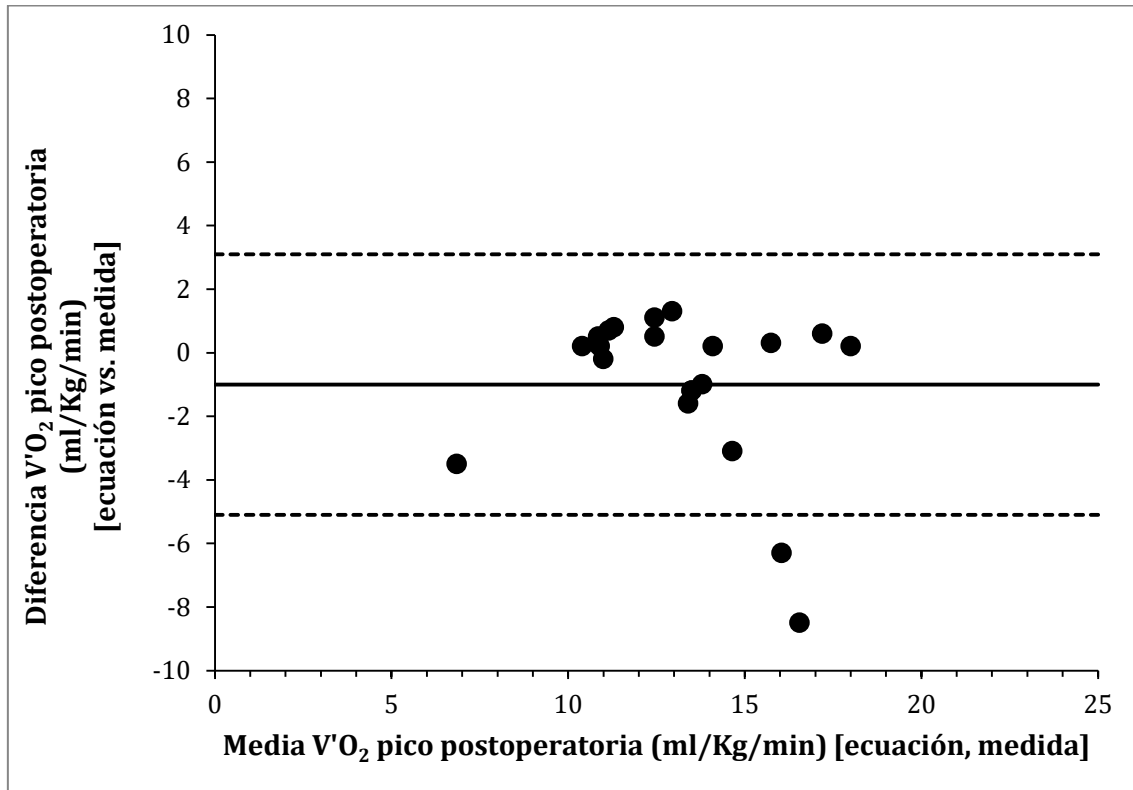


**Figura 65.** Concordancia entre la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) postoperatoria y la estimada mediante las ecuaciones de predicción en la cohorte de validación.



**Figura 66.** Concordancia entre el porcentaje de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) postoperatorio y el estimado mediante las ecuaciones de predicción en la cohorte de validación.





**Figura 67.** Concordancia entre el consumo de oxígeno ( $V'O_2$ ) pico postoperatorio y el estimado mediante las ecuaciones de predicción en la cohorte de validación.

## **V. DISCUSIÓN**

## **1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO**

Diversos aspectos metodológicos del presente proyecto de investigación requieren un comentario específico.

### **1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA SELECCIONADA**

En nuestra opinión, la muestra de pacientes seleccionados para las dos cohortes del estudio supone un aspecto destacado en cuanto a que refleja una situación de la práctica clínica habitual y consideramos que diversos factores contribuyen a su representatividad.

Los enfermos seleccionados fueron pacientes incluidos en la vía clínica del cáncer de pulmón de nuestro centro sanitario y remitidos consecutivamente para cirugía entre los años 2009 y 2014. Obviamente, no se incluyó a pacientes muy graves, puesto que en ellos la cirugía de resección pulmonar está contraindicada, según las normativas vigentes. La decisión de operabilidad siempre fue tomada antes de ser planteada la inclusión del paciente en el estudio, en sesión conjunta de la Comisión Multidisciplinar de Cáncer de Pulmón y sin interferencia alguna de los investigadores. Según lo establecido en la vía clínica del cáncer de pulmón, dicha decisión se basó en las características clínicas de los pacientes, el tipo de resección planteada, su función pulmonar basal y la estimada postoperatoria según el procedimiento del recuento de segmentos a resecar o por gammagrafía de perfusión.

Obviamente, entre los criterios de inoperabilidad según las características generales del sujeto se incluyeron las enfermedades asociadas graves no controlables (coagulopatías, insuficiencia renal en hemodiálisis, cirrosis, diabetes muy evolucionada

o malnutrición). También se tuvo en cuenta el estado clínico general (autonomía general del paciente) considerando un ECOG-WHO  $\geq 2$  y un 50% del índice de Karnofski como valores límite (110).

La edad por sí sola, no se consideró una contraindicación para la cirugía. Si el paciente era un candidato potencial a la cirugía de resección con fines curativos, se le evaluaba de forma completa independientemente de su edad, siguiendo las indicaciones de las guías de práctica clínica (118). Aquellos pacientes con aumento del riesgo cardiovascular perioperatorio, se les realizó una evaluación exhaustiva de función cardíaca según los algoritmos vigentes adaptados para pacientes candidatos a cirugías de resección pulmonar utilizando el *Thoracic Revised Cardiac Risk Index* (ThRCRI) (192).

Se desestimaron para el estudio a todos aquellos pacientes que no tenían una TC de tórax previa a la cirugía y con fecha próxima a la misma, siendo la razón más común el haber realizado dicho estudio en otro centro. También se desestimaron aquellos enfermos en los que la TC no se había realizado con el protocolo o la técnica adecuada (por ejemplo, pruebas muy artefactadas por movimientos respiratorios). Sólo incluimos pacientes cuyos estudios habían sido realizados en el equipo de TC Somatom Emotion 16 Siemens Medical Solutions, debido a incompatibilidad de la consola de reconstrucción Leonardo Siemens con otros equipos de TC de nuestro hospital (no fue posible la reconstrucción de los estudios realizados en las máquinas Toshiba o Philips).

A su vez, se decidió limitar la selección de pacientes a aquellos sometidos a resecciones mayores (neumonectomías, bilobectomías o lobectomías), puesto que son las que tienen una repercusión más importante y estable sobre la función pulmonar. Resecciones menores como las segmentectomías o la resección en cuña no fueron incluidas, por comprometer poco la función pulmonar y/o hacerlo de forma muy

irregular. Además, el papel de las resecciones sublobares y la utilidad funcional de las mismas, especialmente en pacientes con enfisema pulmonar, sigue resultando un tema controvertido (23,193).

También es importante destacar que en el diseño y análisis de nuestro estudio no se ha tenido en cuenta la técnica quirúrgica realizada. Según las últimas publicaciones, la resección pulmonar anatómica mediante toracoscopia parece preferible, cuando sea factible, a la abierta por disminuir la morbimortalidad y la estancia hospitalaria sin afectar a la supervivencia o al pronóstico de la enfermedad (20,21). Sin embargo, la implementación generalizada de la VATS como técnica de rutina sigue siendo un tema controvertido y se necesitan más ensayos controlados y aleatorizados para estandarizar la VATS como procedimiento de referencia en las lobectomías o resecciones menores (194,195). De hecho, en nuestro centro, la práctica habitual es efectuar las resecciones lobares con toracoscopia (si técnicamente resulta factible) y recurrir a la toracotomía en el caso de neumonectomías o en tumores en los cuales la toracoscopia no permita una resección completa de la lesión.

Por otra parte, el número de pacientes incluidos en la cohorte de generación y en la de validación es razonable y adecuado para alcanzar los objetivos propuestos. Como se comentó en la Metodología, asumiendo que para la gammagrafía de perfusión el coeficiente de concordancia del FEV<sub>1</sub> entre el valor postoperatorio medido y el predicho es de  $0,04 \pm 0,23$  (156) para detectar una diferencia de al menos 0,06 mediante contraste bilateral, con un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,20, se necesitaban 114 pacientes. Por dicho motivo, no se consideró completa la cohorte de generación hasta la inclusión consecutiva durante todo el periodo evaluado de dicho

número de enfermos. A partir de ahí, se continuaron reclutando pacientes durante 12 meses para integrar la cohorte de validación.

Las características generales de los pacientes que constituyen la cohorte de generación de nuestro estudio muestran similitudes con las muestras de otros estudios sobre predicción de función pulmonar postoperatoria con TC de cuantificación (tabla 23), lo que supone un aval para la representatividad de nuestros sujetos y aumenta la validez externa del presente estudio.

En los estudios anteriores con datos disponibles, se puede apreciar que la edad media de los sujetos se sitúa en torno a los 65 años y que hay un predominio de hombres con respecto a mujeres. Esta diferencia epidemiológica era mucho más evidente en el estudio realizado por Wu et al hace más de dos décadas (184) que en la actualidad, reflejando el cambio en la prevalencia del cáncer de pulmón en mujeres por su tardía incorporación al consumo de tabaco. En cuanto al tipo de resección efectuada, en las publicaciones que han recogido este dato, predominan las lobectomías sobre las neumonectomías, con la excepción del estudio de Wu et al en 2002 (186).

Atendiendo a las diferencias entre estudios, cabe destacar el mayor tamaño muestral del nuestro (sólo comparable a los de Ohno et al con 150 y 229 pacientes (158,166)) y la evaluación integral de todos los parámetros de función pulmonar relevantes para la decisión de operabilidad. Únicamente Bolliger et al analizaron la capacidad de predicción de FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, DLCO y V'O<sub>2</sub>max, aunque sólo sobre 44 sujetos (156). Por el contrario, el resto de publicaciones sólo contemplan el análisis del FEV<sub>1</sub> y alguno la FVC como parámetros de predicción de función pulmonar postoperatoria. Por otro lado, ninguno de los estudios publicados con anterioridad recoge características antropométricas de los pacientes. Y lo que, en nuestra opinión, es más

importante, ninguna de las publicaciones previas verifica la predicción en una muestra de validación, lo que otorga a nuestro estudio un claro valor añadido.

**Tabla 23.** Comparación entre las características generales de las cohortes de los distintos estudios realizados sobre predicción de función pulmonar postoperatoria mediante TC de cuantificación.

Estudio (autor/año)	Nº pacientes	Edad media (años)	Nº mujeres	Tipo de resección realizada	Técnica de estimación	Parámetros de función pulmonar estudiados
Wu et al (1994)	38	68.4	5	13 neumonectomías 25 lobectomías	TC cuantitativa	FEV <sub>1</sub> , FVC y FEV <sub>1</sub> /FVC
Sverzellati et al (2005)	9	68 ± 6		Lobectomías	TC cuantitativa	FEV <sub>1</sub> , FVC y FEV <sub>1</sub> /FVC
Wu et al (2002)	44			28 neumonectomías 16 lobectomías	TC cuantitativa, GP	FEV <sub>1</sub>
Bolliger et al (2002)	44	63 ± 10	14	10 neumonectomías 34 lobectomías	TC cuantitativa, GP, segmentos	FEV <sub>1</sub> , FVC, FEV <sub>1</sub> /FVC, DLCO y V'O <sub>2</sub>
Ohno et al (2007)	150		63	5 neumonectomías 97 lobectomías 10 bilobectomías 38 segmentectomías	TC cuantitativa, RM perfusión, SPECT perfusión	FEV <sub>1</sub> , FVC y VC
Yoshimoto et al (2009)	37	65 ± 12	15	37	TC cuantitativa, SPECT/CT	FEV <sub>1</sub>
Ohno et al (2011)	229	71	104	14 neumonectomías 166 lobectomías 7 bilobectomías 28 segmentectomías	TC cuantitativa, RM perfusión, SPECT/CT	FEV <sub>1</sub>
Nuestra cohorte	114	63 ± 12	32 (28,1%)	17 neumonectomías 13 bilobectomías 84 lobectomías	TC volumétrica, GP, segmentos	FEV <sub>1</sub> , FVC, FEV <sub>1</sub> /FVC, DLCO y V'O <sub>2</sub>

Abreviaturas: GP = gammagrafía de perfusión; FVC = capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión de monóxido de carbono; VC = capacidad vital lenta; V'O<sub>2</sub> = consumo de oxígeno.



## 1.2. PRUEBAS DE PREDICCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR POSTOPERATORIA UTILIZADAS COMO COMPARADORES

Los métodos clásicos empleados para predecir función pulmonar postoperatoria son la gammagrafía de perfusión y el cálculo anatómico basado en el recuento de segmentos resecados. Su utilidad para este fin se describió a finales de la década de los setenta del siglo pasado (144) y, desde entonces, son los más aplicados en la práctica clínica y los recomendados por las guías europeas y americanas (108,118). Es por ello que en este estudio fueron las pruebas de estimación de la función pulmonar postoperatoria seleccionadas como comparadores de la TC volumétrica.

La gammagrafía de perfusión valora la distribución del flujo sanguíneo en los pulmones basándose en la radiación emitida por macroagregados de albúmina marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ , que es captado por los pulmones tras ser inyectado por vía endovenosa. El porcentaje de radioactividad emitida por el pulmón derecho y el izquierdo se relaciona respectivamente con la función pulmonar (140). Mediante la fórmula  $FEV_{1-ppo} = FEV_1 \text{ preoperatorio} \times [1 - (\% \text{ de la perfusión del pulmón que va a ser resecado})]$ , se calcula el  $FEV_{1-ppo}$  en pacientes que son candidatos a la neumonectomía. Y en el caso de las lobectomías:  $FEV_{1-ppo} = FEV_1 \text{ preoperatorio} \times [1 - (\% \text{ de la perfusión del pulmón a reseca}) \times (n^\circ \text{ de segmentos del lóbulo a reseca} / n^\circ \text{ de segmentos en el pulmón})]$ . Las mismas fórmulas pueden ser empleadas para la estimación de otros parámetros postoperatorios como la DLCO o el  $V'O_2\text{max}$ .

Los coeficientes de correlación obtenidos entre el  $FEV_1$  postoperatorio real y el predicho postoperatorio utilizando la gammagrafía de perfusión varían entre 0,6 y 0,9 según las publicaciones (143–147,149,150). Lo que sí resulta un hallazgo recurrente, es que la gammagrafía tiende a infraestimar los valores predichos postoperatorios

(144,146,149) y ello tiene importantes consecuencias a la hora de seleccionar a los pacientes candidatos para la resección pulmonar, puesto que podría privarles de forma innecesaria de un tratamiento curativo.

Entre las ventajas de la gammagrafía de perfusión destacan ser una prueba no invasiva, sin contraindicaciones (salvo embarazo), que no requiere preparación previa del paciente ni cuidados posteriores y que no provoca reacciones alérgicas. El procedimiento es sencillo, ya que sólo se necesita canalizar una vía venosa periférica para inyectar al paciente (colocado en decúbito supino) los macroagregados de albúmina marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ . Es una técnica accesible, en la que para adquirir las imágenes se emplea una gammacámara, que suele estar disponible en cualquier centro sanitario con servicio de medicina nuclear. El isótopo también es fácil de obtener, estando disponible en cualquier hospital que disponga de radiofarmacia y no tiene un coste elevado (aproximadamente, 40 euros por cada inyección).

Sin embargo, también deben destacarse los inconvenientes de la gammagrafía de perfusión. Entre los mismos, destaca que las imágenes que proporciona son planares, bidimensionales, lo que limita mucho su resolución espacial. Los márgenes pulmonares en las imágenes adquiridas se definen con dificultad y los lóbulos pulmonares son imposibles de delimitar, lo que disminuye su precisión en la cuantificación. Esto hace que no haya sido muy utilizada en la valoración funcional de pacientes que van a ser sometidos a lobectomías, por la dificultad en la interpretación de la contribución individual de cada uno de los lóbulos a la totalidad de la perfusión (141).

El recuento del número de segmentos resecaos es el otro método validado actualmente para predecir función pulmonar posoperatoria y constituye la alternativa más sencilla. Mediante la aplicación de una fórmula matemática, puede calcularse

fácilmente el FEV<sub>1</sub>-ppo. De hecho, se han desarrollado distintas fórmulas, según se considere la resección de segmentos puramente dichos, segmentos funcionales o subsegmentos (147,153–157). La más empleada y la que ha demostrado mejores valores de correlación es la basada en el número de segmentos funcionales resecados (entendiendo por segmento funcional aquel no obstruido). En ella el  $FEV_{1-ppo} = FEV_{1-pre} \times (1 - y/z)$ ; siendo “y” el número de segmentos funcionales y/o no obstruidos a resecar y “z” el número total de segmentos pulmonares funcionales en ambos pulmones (habitualmente, 19). Con las mismas fórmulas, al igual que con la gammagrafía, se pueden calcular los valores predichos postoperatorios de la DLCO y del V'O<sub>2</sub>max.

Este método anatómico evita la necesidad de pruebas de imagen adicionales, tiene coste cero y no requiere más que la aplicación de una simple fórmula matemática, lo que le convierte en una herramienta muy utilizada y preferida por muchos cirujanos o por aquellos centros con difícil acceso a técnicas de medicina nuclear. Entre sus inconvenientes, destaca su menor capacidad predictiva, puesto que alcanza un coeficiente de correlación ligeramente inferior al del resto de técnicas de predicción disponibles actualmente (158). Esto es debido probablemente, a que omite la consideración de áreas pulmonares no funcionales (áreas de enfisema, atelectasia, pérdida de función pulmonar por obstrucción bronquial, presencia de tumor o diferencias en tamaño de los segmentos).

Existen diferencias entre las recomendaciones europeas y las americanas con respecto a la utilización de la gammagrafía de perfusión o del método anatómico basado en el número de segmentos a resecar. Las guías europeas establecen que la primera estimación de la función predicha postoperatoria debe ser calculada por el recuento

de segmentos y que sólo deben ser considerados para el cálculo matemático aquellos segmentos que no estén “totalmente obstruidos”. Es decir, aquellos en los que la estructura del segmento (valorada por TC) y la del bronquio (valorado por broncoscopia) esté preservada (108). En los pacientes con función pulmonar límite, se recomienda la estimación de los volúmenes pulmonares postoperatorios mediante gammagrafía de ventilación o perfusión para las neumonectomías y considerar la TC de cuantificación para lobectomías o neumonectomías (108). Las guías americanas, sin embargo, recomiendan usar la fórmula de la perfusión para las neumonectomías y el recuento de segmentos para las lobectomías (118).

En los últimos años, se han publicado muchos artículos sobre nuevas pruebas de imagen útiles para predecir la función pulmonar postoperatoria, tales como la SPECT, la SPECT-CT, la resonancia magnética (RM) de perfusión, las imágenes generadas por vibraciones (VRI), la tomografía computarizada de ventilación con xenón con energía dual, o la TC de doble fuente. No obstante, muchas de ellas todavía se encuentran en fase experimental y su accesibilidad es limitada. Pese a ello, las de mayor popularidad y uso en la actualidad son las tres primeras.

La resonancia magnética de perfusión es capaz de proporcionar imágenes de perfusión dinámica pulmonar por regiones, permite calcular el flujo sanguíneo regional y, por tanto, el FEV<sub>1</sub>-ppo. (167–171). Su principal ventaja es que no produce radiación, tiene mejor resolución espacial para evaluar los segmentos y lóbulos, menor influencia gravitacional en los parámetros regionales de perfusión y mejor precisión en el cálculo de volúmenes pulmonares regionales y totales.

La SPECT es una técnica tomográfica que utiliza rayos gamma que producen isótopos radioactivos como el <sup>99m</sup>Tc y que consigue imágenes tridimensionales que mejoran la

resolución espacial. La SPECT-CT añade la resolución espacial de la tomografía computarizada a las ventajas de la SPECT. Su utilidad ha quedado patente con varias publicaciones (158,162–165) en las que se han llegado a obtener coeficientes de correlación de 0,99.

En cualquier caso, lo que resulta evidente, es que a pesar de la aparición de técnicas más sofisticadas y con valores de correlación discretamente superiores para predecir la función pulmonar postoperatoria, los procedimientos clásicos son los más accesibles, disponibles, económicos y rápidos de realizar.

### 1.3. SELECCIÓN DEL ALGORITMO DE OPERABILIDAD

Como ya se mencionó en páginas anteriores, resulta fundamental el empleo de algoritmos en la adecuada valoración de la función pulmonar en los pacientes que son candidatos a una cirugía de resección. Sus objetivos son estandarizar las pruebas diagnósticas (para seleccionar mejor a los pacientes que pueden beneficiarse de una cirugía), disminuir la morbilidad y la mortalidad postoperatoria, mejorar el cuidado de los enfermos y evitar costes innecesarios. Con esta finalidad, se han propuesto distintos algoritmos, con mínimas diferencias entre ellos. Los más importantes son el algoritmo de Wyser et al, propuesto en 1999 (123), el de la ERS/ETS, publicado en 2009 (108), y el incluido en las guías americanas, publicado en 2013 (118). Todos ellos parten de la realización previa de un electrocardiograma y de una evaluación cardiológica completa, para la que también puede aplicarse actualmente un algoritmo (117). Los pacientes catalogados como de bajo riesgo cardiaco o con un tratamiento optimizado para el mismo, son aptos para ser sometidos a la evaluación pulmonar.

Los algoritmos de Wyser y el europeo tienen más similitudes, con un flujo muy parecido, encontrándose sus diferencias en los puntos de corte empleados para las decisiones de operabilidad. Aunque con un fundamento común, el algoritmo americano plantea una estrategia algo diferente.

El algoritmo de Wyser y el europeo proponen comenzar con una evaluación espirométrica recogiendo el FEV<sub>1</sub> y la DLCO (108,123). Cuando ambos valores son mayores del 80% del predicho, no se precisan pruebas adicionales y el paciente puede ser sometido con seguridad a una resección extensa incluyendo la neumonectomía. Si alguno de los dos parámetros o ambos son menores del 80%, se debe realizar una prueba de esfuerzo para determinar el consumo de oxígeno máximo (V'O<sub>2</sub>max), que se

relaciona directamente con el pronóstico del paciente tras la cirugía. El valor del corte del 80% del predicho se escogió porque los valores postoperatorios considerados seguros, normalmente son mayores del 40% (predicho postoperatorio) incluso tras neumonectomías, y el pulmón patológico contribuye en menos del 50% a la función pulmonar total.

Si el  $V'O_2\text{max}$  es mayor del 75% de su valor teórico o de 20ml/kg/min, el paciente también es candidato a una resección que incluya la neumonectomía. Para Wyser, un valor de  $V'O_2\text{max}$  <10ml/kg/min o <40% del predicho contraindica la cirugía (123). A los pacientes con cifras de  $V'O_2\text{max}$  entre el 40% y el 75% del teórico o entre 10 y 20 ml/kg/min, debe de realizárseles el cálculo de los valores predichos postoperatorios del FEV<sub>1</sub> y la DLCO. Si ambos son menores del 40%, el paciente es inoperable. Si cualquiera es mayor del 40%, debe de calcularse el  $V'O_2\text{max}$  predicho postoperatorio, que se convierte en un factor decisivo. Los pacientes con un  $V'O_2\text{max-ppo}$  < 10ml/kg/min o < 35% de su valor teórico se consideran inoperables. Si los valores de  $V'O_2\text{max-ppo}$  son  $\geq 35\%$  o >10ml/kg/min, se puede realizar resección hasta la medida calculada (123).

El algoritmo europeo tiene un funcionamiento similar y sólo varía ligeramente sus puntos de corte en alguno de los niveles. Propone la realización de prueba de ejercicio a cualquier paciente con FEV<sub>1</sub> o DLCO <80%, pero baja el límite de la operabilidad hasta un 35% o 10 ml/kg/min del  $V'O_2\text{max}$ . Recomienda el cálculo de valores predichos postoperatorios a todos aquellos pacientes con un  $V'O_2\text{max}$  entre el 35% y el 75% del valor teórico o entre 10 y 20 ml/kg/min y considera, al igual que Wyser, segura la neumonectomía si el  $V'O_2\text{max}$  es superior al 75% de su valor teórico (108).

Las guías americanas plantean un algoritmo algo diferente. Recomiendan medir a todo

sujeto candidato a cirugía de resección pulmonar el FEV<sub>1</sub> y la DLCO y, a continuación, calcular a todos los pacientes los valores predichos postoperatorios (118). Si el FEV<sub>1</sub>-ppo y la DLCO-ppo son mayores del 60% del valor predicho, no se necesitan más pruebas y el paciente es catalogado como de bajo riesgo quirúrgico. Si estuvieran entre el 30 y el 60%, estaría indicada la realización de una prueba de ejercicio de baja tecnología. Si ambos parámetros fueran menores del 30% del valor predicho, se recomienda la realización de un test de esfuerzo para medir el V'O<sub>2</sub>max y posteriormente calcular el V'O<sub>2</sub>max-ppo. Este punto coincide con las guías europeas en que si el V'O<sub>2</sub>max-ppo es menor de 10ml/kg/min o del 35% de su valor predicho, el paciente es considerado de alto riesgo quirúrgico. Las opciones que deberían ofrecerse a estos pacientes serían una cirugía mínimamente invasiva, una resección sublobar o tratamientos no quirúrgicos.

Los algoritmos más antiguos, como el de Wyser, consideran aceptable el riesgo quirúrgico con valores de FEV<sub>1</sub>-ppo y DLCO-ppo >40%. Para los pacientes que no cumplen este criterio, la evaluación de la capacidad al ejercicio resulta un pilar fundamental a la hora de estratificar el riesgo quirúrgico o considerar otro tipo de tratamiento. Pero existen pacientes que sin llegar a valores superiores al 40% pueden ser operados con pronósticos aceptables. La supervivencia a largo plazo de estos enfermos (aunque no tan alta como la de aquellos con valores de FEV<sub>1</sub>-ppo >40%) ha demostrado ser superior que si la resección no tuviera lugar (196). La mejoría de las técnicas quirúrgicas, la posibilidad de hacer resecciones más pequeñas o la asociación de "reducción del volumen pulmonar" tras la cirugía en pacientes con EPOC grave (que experimentan mejorías en el FEV<sub>1</sub> postoperatorio a pesar de la resección) sugieren que los algoritmos más clásicos pueden ser ampliados en sus criterios a la hora de rechazar



a un paciente como candidato a cirugía de resección pulmonar (118). Es por ello, que el algoritmo europeo y americano, son más laxos en sus recomendaciones dando una oportunidad a la cirugía a cualquier paciente con FEV<sub>1</sub>-ppo y DLCO-ppo >30%.

El algoritmo europeo y americano están incluidos en las guías realizadas para el tratamiento radical del paciente con cáncer de pulmón y basan sus premisas en la evidencia científica disponible hasta la actualidad tras una revisión bibliográfica sistemática, evaluada según métodos estandarizados. El algoritmo de Wyser, aunque algo más antiguo, basa sus resultados en un estudio prospectivo realizado en 137 pacientes consecutivos con lesiones pulmonares resecables, a los que se les sometió a evaluación fisiológica preoperatoria según dicho algoritmo (123). Hasta la fecha, es el único validado y que ha demostrado las tasas más bajas de morbimortalidad (tasa de morbilidad del 11% y mortalidad del 1,5%). Debido a que es el que proporciona una estimación más segura, es el adoptado en nuestro centro por común acuerdo entre los integrantes del Comité Interdisciplinar de Cáncer de Pulmón.

Como ya se ha mencionado, el algoritmo de Wyser propone realizar prueba de esfuerzo a cualquier paciente con FEV<sub>1</sub> o DLCO <80%, mientras que el americano limita esta exploración a valores inferiores al 60%. Esto nos ofrece la ventaja en este estudio de disponer del valor del V'O<sub>2</sub>max en un mayor número de pacientes. En nuestro centro, esto no entraña dificultad, debido a la disponibilidad y fácil acceso a la prueba de ejercicio cardiopulmonar realizado en cicloergómetro, en un entorno controlado y bajo monitorización continua, siguiendo las guías de la ATS (127).

El algoritmo de Wyser está validado para pruebas de esfuerzo progresivo en cicloergómetro y no contempla otras alternativas en la evaluación de la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, esta prueba no está disponible en todos los centros. Es por ello

que en los últimos años se ha prestado especial atención a las pruebas de esfuerzo de “baja tecnología”, que podrían sustituir a la prueba de ejercicio convencional o al menos seleccionar a los pacientes en los que es fundamental su realización (132). Las guías europeas y americanas ya incluyen en sus algoritmos distintas opciones más accesibles, simples y baratas, como la prueba de las escaleras o el *shuttle walking test*. Según la ERS/ESTS, la prueba de las escaleras puede usarse como primera línea de cribado para seleccionar a los pacientes de bajo riesgo (aquellos capaces de subir 22m) y diferenciarlos de los que precisan pruebas más sofisticadas para optimizar su riesgo preoperatorio. Concluyen también que el *shuttle walk-test* infraestima la capacidad de ejercicio, por lo que no se deben excluir a pacientes para cirugía sólo mediante esta prueba (108). Sin embargo, las guías americanas contemplan la prueba de las escaleras y el *shuttle walking test* dentro de su algoritmo y proponen su realización en todos los pacientes con valores de FEV<sub>1</sub>-ppo y DLCO-ppo entre 30 y 60%, reservando la prueba de ejercicio cardio-respiratorio para aquellos con FEV<sub>1</sub>-ppo y/o DLCO-ppo <30% (118).

---

#### **1.4. EVALUACIÓN DE LOS VOLÚMENES PULMONARES POR TC VOLUMÉTRICA**

La gran ventaja que supone el uso de la TC de cuantificación en la evaluación fisiológica preoperatoria del paciente con cáncer de pulmón, es el escaso requerimiento técnico que exige. Si se dispone del programa de análisis semiautomático, puede predecirse la función pulmonar postoperatoria aprovechando cualquier TC de estadificación. El único requerimiento es que la TC sea volumétrica, lo que se consigue con la técnica multicorte que permite trabajar con vóxeles casi isotrópicos y que está disponible hoy en día en prácticamente todos los centros hospitalarios. De hecho, con nuestro estudio se demuestra que no se requiere del último modelo de maquinaria, sino que con una simple TC de 16 detectores se logran valores de predicción postoperatorios más precisos que con los métodos convencionales.

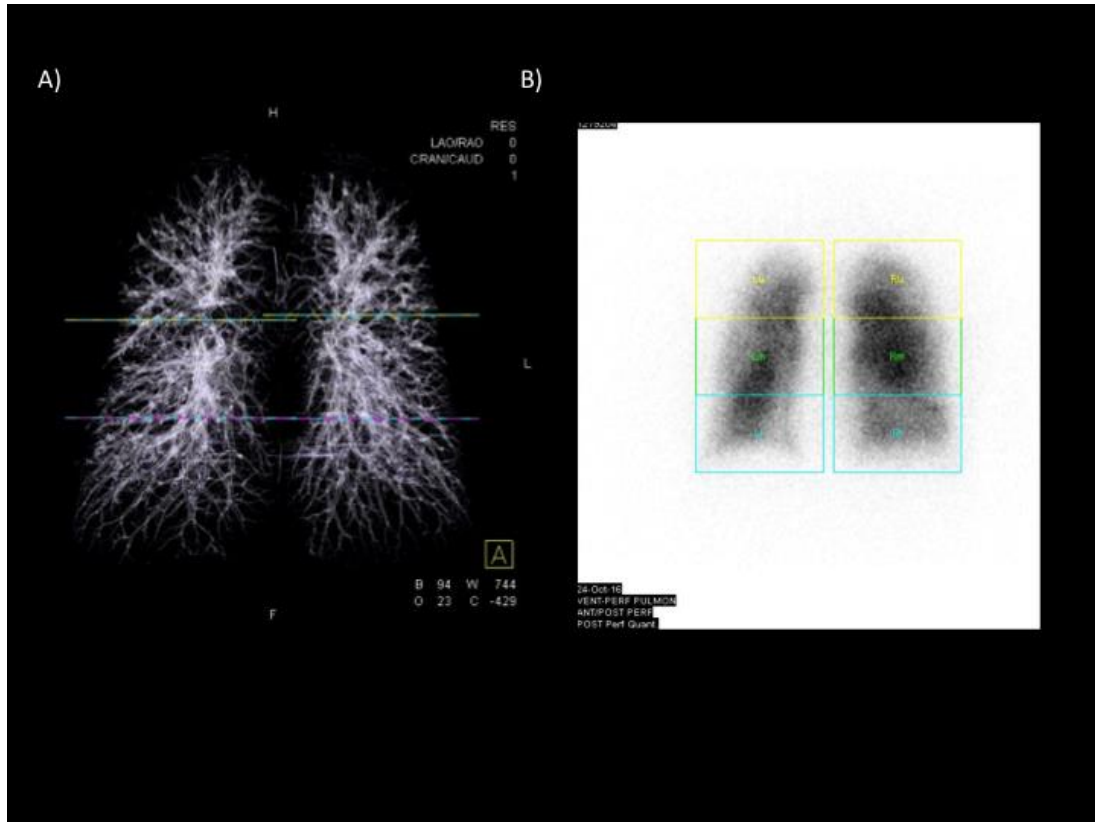
El postprocesado de las imágenes es semiautomático y no requiere de personal facultativo. Cualquier técnico formado en procedimientos de radiodiagnóstico y familiarizado con la adquisición y postprocesado de imágenes (idealmente un Técnico Especialista en Radiodiagnóstico) puede realizar este trabajo. Simplemente debe conocer el funcionamiento de la consola de reconstrucción, seguir unos pasos estandarizados y transferir las imágenes al visor radiológico.

El uso de la TC de cuantificación agiliza el proceso diagnóstico, ahorra tiempo al paciente y reduce costes al sistema sanitario. Hasta ahora los procedimientos clásicos de predicción de función pulmonar postoperatoria son la gammagrafía y el cálculo anatómico por segmentos resecaos. En nuestro centro se aplican ambos procedimientos a todos los pacientes. El uso de la gammagrafía de perfusión no sólo implica la realización de una prueba diagnóstica más, con sus correspondientes costes de producción y de personal, sino una demora en el diagnóstico y tratamiento del

paciente. Debido a la alta presión asistencial, el enfermo debe esperar a ser convocado para la realización de la prueba, esperar a la elaboración de su informe y esperar a volver a ser evaluado como candidato óptimo o no para la cirugía. Este proceso llega a suponer hasta un mes de demora, que en una enfermedad agresiva y con alta tasa de metástasis como el cáncer de pulmón puede llegar a comprometer la viabilidad del tratamiento quirúrgico.

Como se mencionó en apartados anteriores, el programa calcula automáticamente el volumen del parénquima funcional de ambos pulmones. Basándose en este volumen y en función del número de cortes del estudio, el *software* permite la segmentación por tercios, dividiendo cada pulmón en tres secciones volumétricas idénticas (superior, medio e inferior). Por tanto, los volúmenes pulmonares por tercios representan una aproximación a la verdadera anatomía pulmonar en la que cada pulmón se divide en lóbulos (existiendo tres en el pulmón derecho y dos en el izquierdo). En cualquier caso, esta aproximación volumétrica por tercios se asemeja mucho a la verdadera contribución de cada lóbulo a la función pulmonar. Por otro lado, es exactamente igual que la segmentación que realiza la gammagrafía, en la que los datos aportados se obtienen de dividir la imagen obtenida en tres partes iguales y sin considerar las cisuras (las cuales no pueden ni llegar a identificarse) (Figura 68).

La TC volumétrica sobre la que se realizará la cuantificación de volúmenes debe realizarse en inspiración máxima, puesto que proporciona los datos más fiables de volumetría pulmonar, sin infraestimar la función del paciente. Para ello, debe explicarse al enfermo cómo llevar a cabo la maniobra respiratoria, asegurarse de su correcta comprensión y practicar una o dos veces antes con el sujeto tumbado en la mesa del equipo de TC.



**Figura 68.** Comparación de la segmentación por tercios que realiza la TC de cuantificación (imagen A) y la gammagrafía (imagen B). En ambas la segmentación volumétrica por tercios es una aproximación a la anatomía real, pues los programas informáticos dividen cada pulmón en tres secciones volumétricas idénticas que se asemejan mucho a la distribución de los lóbulos pulmonares.

La dosis de radiación generada, es la necesaria e intrínseca a la realización de la TC torácica de estadificación. Este análisis volumétrico no requiere radiación adicional ni imágenes en espiración y, además, evitaría al paciente la dosis recibida con la gammagrafía de perfusión.

En comparación con otras técnicas más modernas que también han demostrado buenas cifras de correlación para predecir función pulmonar postoperatoria (como la SPECT o la RM de perfusión) la utilidad obvia de la TC volumétrica radica en el ahorro en el número de exploraciones, recursos, tiempo de espera de citación, de elaboración

## *Discusión*

---

de informes, obtención de resultados y posterior reevaluación que requeriría la realización de estas pruebas. Por otro lado, no todos los hospitales disponen de un SPECT ni de una RM habilitada para este servicio. La TC es sin duda la opción más accesible, simple, rápida y barata que, además, ha demostrado gran capacidad de predicción, superando a la obtenida por procedimientos clásicos.

---

## **2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

Nuestros resultados muestran que la predicción de la función pulmonar postoperatoria realizada mediante TC volumétrica es superior a la que proporcionan los procedimientos clásicos (gammagrafía de perfusión y el recuento anatómico según el número de segmentos resecados). Estos resultados reflejan que la evaluación de operabilidad mediante tomografía computarizada volumétrica resulta más precisa que por los procedimientos convencionales. No obstante, algunos aspectos de nuestros resultados requieren un comentario específico.

### **2.1 IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LA FUNCIÓN PULMONAR POSTOPERATORIA**

La relevancia de la función pulmonar postoperatoria para establecer el pronóstico de pacientes sometidos a resección pulmonar por cáncer de pulmón fue demostrada por Ferguson y colaboradores mediante un análisis retrospectivo de la supervivencia de los pacientes sometidos a una resección pulmonar mayor en el servicio de cirugía torácica de la Universidad de Chicago entre 1980 y 2006 (197). Hasta entonces, se sabía que el FEV<sub>1</sub>-ppo y la DLCO-ppo tenían una fuerte asociación con el pronóstico postoperatorio (108,118), pero se desconocía si era la función pulmonar basal o sus valores predichos postoperatorios los que tenían más importancia para estimar la supervivencia a largo plazo.

Las características de la muestra poblacional del estudio de Ferguson eran representativas de la población diana, con pacientes en torno a los 60 años que fueron sometidos a cirugías de resección pulmonar mayor (lobectomías, bilobectomías o neumonectomías). La supervivencia media de los sujetos fue de 42 meses tras la

cirugía, habiendo fallecido en el momento del análisis aproximadamente el 70% de los pacientes (197). La edad, el estadio del tumor, el estado de salud, la función renal y la presencia de cardiopatía isquémica resultaron predictores independientes de supervivencia. Con respecto a la función pulmonar, se apreció una relación marginal entre la mortalidad y valores reducidos de la DLCO (hazard ratio [HR] para una disminución del 10%: 1,04; 95%IC 1,00–1,08;  $p=0,056$ ) o del FEV<sub>1</sub> (HR para una disminución 10%: 1,04; 95%IC 1,00–1,09;  $p=0,067$ ). Por el contrario, el análisis de regresión de Cox mostró que un cambio de similar magnitud en los parámetros funcionales predichos postoperatorios sí tenía capacidad pronóstica independiente (DLCO-ppo: HR 1,06; 95%IC 1,01–1,12;  $p=0,024$ ; FEV<sub>1</sub>-ppo: HR 1,06; 95%IC 1,01–1,12;  $p=0,031$ ).

Los resultados de este estudio son de vital importancia a la hora de seleccionar a los pacientes para cirugías de resección pulmonar por cáncer, pues permiten informar a los enfermos no sólo de los riesgos inmediatos postquirúrgicos sino también a medio y largo plazo. Además, facilita a los pacientes la elección de las mejores opciones/indicaciones terapéuticas y asegura el cumplimiento de sus expectativas vitales.

### **2.1.1. Importancia de la espirometría y del FEV<sub>1</sub>**

La espirometría y, en particular, el FEV<sub>1</sub> han representado tradicionalmente un elemento clave en la evaluación funcional preoperatoria del paciente con cáncer de pulmón candidato a tratamiento quirúrgico. Unos valores reducidos del FEV<sub>1</sub> o del FEV<sub>1</sub>-ppo han sido asociados con un incremento de las tasas de morbilidad y mortalidad (121,122,198–202). Berry y colaboradores revisaron a todos los pacientes



sometidos a lobectomía por cáncer de pulmón entre diciembre de 1999 y octubre de 2007, con un FEV<sub>1</sub> y una DLCO ≤60% del predicho (121). Demostraron que el FEV<sub>1</sub> es un predictor independiente de complicaciones pulmonares postquirúrgicas en estos pacientes. Así, verificaron que los pacientes con un FEV<sub>1</sub> preoperatorio menor del 30% tenían una mortalidad respiratoria de hasta el 43%, mientras que aquellos con FEV<sub>1</sub> superior al 60% tenían una tasa de mortalidad del 12%. Ferguson et al (122) encontraron que el FEV<sub>1</sub> era un predictor independiente de morbilidad respiratoria y de complicaciones cardiovasculares (*odds ratios* 1,1 y 1,13 por cada 10% de descenso del FEV<sub>1</sub>, respectivamente). Liker et al (200) comprobaron mediante curvas ROC, que el mejor punto de corte del FEV<sub>1</sub> para predecir mortalidad perioperatoria y complicaciones respiratorias era el 60% de su valor de referencia.

Pese a ello, se ha cuestionado el papel crítico del FEV<sub>1</sub> en la selección de pacientes para cirugía (108), debido a su limitada capacidad para predecir complicaciones en enfermos con EPOC (203,204), probablemente como consecuencia del efecto de reducción del volumen lobar que induce la cirugía. En pacientes con cáncer de pulmón y EPOC moderada-grave, la resección del parénquima pulmonar más afectado puede originar una mejoría de la mecánica respiratoria y de la retracción elástica. De hecho, en estos pacientes, se ha descrito una ligera pérdida o incluso una mejoría de la función pulmonar a los 3-6 meses de una lobectomía (205–212). De forma llamativa, este efecto tiene lugar inmediatamente después de la resección (213), demostrando que se trata de un fenómeno descompresivo (no debido a una adaptación de la mecánica respiratoria) y que el impacto de la cirugía es menor del esperado en pacientes con EPOC que en sujetos sin limitación al flujo aéreo (118). En esta línea, Baldi et al demostraron que el FEV<sub>1</sub> postoperatorio mejoraba en aquellos pacientes

con un FEV<sub>1</sub> preoperatorio menor del 65% (211). En pacientes con un FEV<sub>1</sub> preoperatorio ≤60%, Korst et al (209) precisaron que el postoperatorio experimentaba una mejoría media del 3,7%. También Sekine et al (205) documentaron que la función ventilatoria postoperatoria en pacientes con EPOC sometidos a lobectomías inferiores o medias/inferiores, fue mejor que la predicha.

### **2.1.2. Importancia de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono**

La utilidad de la DLCO en la evaluación fisiológica de los pacientes candidatos a cirugía de resección pulmonar fue propuesta por Ferguson et al (214), quienes en 237 pacientes relacionaron la DLCO preoperatoria con la mortalidad y morbilidad post-resección. En su estudio, los pacientes fueron seleccionados para la cirugía según su clínica y resultados de la espirometría, pero sin considerar la DLCO. Los autores comprobaron que la DLCO preoperatoria tenía una mayor correlación con las muertes postoperatorias que el FEV<sub>1</sub> o cualquier otro parámetro espirométrico. Así, una DLCO <60% se asoció con una mortalidad del 25% y con un 40% de complicaciones pulmonares.

Estos resultados fueron confirmados en años sucesivos por otros autores (121,122,153,215,216). Berry et al comprobaron con un análisis multivariable que la DLCO y el FEV<sub>1</sub> eran predictores significativos de aparición de complicaciones pulmonares (121). Para Markos et al, el FEV<sub>1</sub>-ppo, la DLCO, la DLCO-ppo y la desaturación del oxígeno durante el ejercicio eran los principales los predictores de complicaciones postoperatorias incluyendo la muerte y la insuficiencia respiratoria (215). Años más tarde, Cerfolio y Bryant (216) también confirmarían el papel de la DLCO y de su valor predicho postoperatorio como buenos predictores de morbilidad

operatoria después de una resección pulmonar y propondrían un nuevo parámetro (la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono ajustada por el volumen alveolar o DLCO/VA) como factor a tener en cuenta en la estratificación del riesgo.

De igual modo, también se ha demostrado que una DLCO-ppo reducida se asocia con un mayor riesgo de complicaciones pulmonares y mortalidad después de la resección pulmonar (125,217). Para Ferguson et al, la DLCO-ppo es el mejor predictor de riesgo y guarda escasa relación con el FEV<sub>1</sub>-ppo, sugiriendo que estos valores deben ser evaluados de forma independiente a la hora de estratificar el riesgo quirúrgico (217).

Además, la DLCO se asocia con supervivencia a largo plazo (218,219). Liptay et al (218) estudiaron el significado pronóstico de la DLCO y del FEV<sub>1</sub> en 462 pacientes sometidos a cirugías de resección pulmonar por cáncer de pulmón. Encontraron que la DLCO era un factor pronóstico significativo de supervivencia a largo plazo. En sus resultados, una DLCO <40% se asocia a un mayor riesgo de muerte a largo plazo por otras causas que no sean el cáncer de pulmón en sí mismo. Ferguson et al (219) demostraron que la DLCO es un factor independiente y clínicamente determinante de supervivencia a largo plazo tras una resección mayor (junto con la edad, el estadio, la función renal, la cardiopatía isquémica y el índice de masa corporal). En concreto, una DLCO <60% tiene un hazard ratio de muerte a largo plazo de 1.35. Por último, también se ha descrito que la DLCO se asocia con la calidad de vida postoperatoria (220).

Estos datos han supuesto un cambio en las recomendaciones de operabilidad. Aunque inicialmente se reconocía que la DLCO era un predictor independiente de morbilidad tras una resección pulmonar mayor, no se usaba de rutina por asumir que no tenía valor en pacientes con espirometría normal. De hecho, sólo se recomendaba medir la DLCO en pacientes con evidencia radiológica de enfermedad difusa del parénquima

pulmonar, disnea de ejercicio o un FEV<sub>1</sub> reducido. Sin embargo, en este grupo de pacientes, la correlación entre FEV<sub>1</sub> y DLCO resulta discreta (126,221) y una DLCO-ppo reducida era un claro predictor de mortalidad y complicaciones cardiopulmonares incluso en pacientes con un FEV<sub>1</sub> normal (126,221). A su vez, más del 40% de pacientes con un FEV<sub>1</sub> >80% pueden tener una DLCO reducida y hasta un 7% por debajo del 40% (126). Por tanto, actualmente se recomienda la medida sistemática de la DLCO en cualquier evaluación de operabilidad con independencia del FEV<sub>1</sub> (118).

### **2.1.3. Importancia de la capacidad de ejercicio: consumo de oxígeno**

La relación entre el consumo de oxígeno en esfuerzo, V'O<sub>2</sub>max o V'O<sub>2</sub>pico, y el riesgo perioperatorio ha sido objeto de múltiples estudios desde las últimas décadas del siglo pasado. En los mismos, se intentaba correlacionar el V'O<sub>2</sub>max con mortalidad, morbilidad o complicaciones postoperatorias y la obtención de resultados contradictorios no se lograba justificar por la identificación de discrepancias entre ellos. Por ello, el uso del consumo máximo de oxígeno se propuso como un segundo escalón en la valoración del riesgo quirúrgico (123), esto es, antes de realizar una gammagrafía cuantitativa para estimar función postoperatoria.

En los estudios que intentaron correlacionar V'O<sub>2</sub>max con mortalidad postresección se identifican distintos puntos de corte. Bolliger et al (222) refirieron que ninguno de los pacientes supervivientes de su cohorte tenía un V'O<sub>2</sub>max-ppo <10 ml/min/kg, mientras que Larsen et al (223) describieron que un V'O<sub>2</sub>max <50% separaba a los pacientes que fallecieron por causas cardiopulmonares de los que no lo hicieron. A la hora de relacionar el V'O<sub>2</sub>max con la morbilidad postoperatoria de origen cardo-respiratorio se

ha establecido que un punto de corte de 20ml/min/kg tiene capacidad discriminante (224).

Puente et al (225) estudiaron a pacientes con limitación crónica al flujo aéreo y un FEV<sub>1</sub> entre 0,8 y 2 l, encontrando una relación entre su evolución y el tamaño de la resección, el cociente volumen residual/capacidad pulmonar total (RV/TLC), la DLCO-ppo, el VO<sub>2</sub>max y el VO<sub>2</sub>max-ppo. Refirieron que tanto el VO<sub>2</sub>max como el VO<sub>2</sub>max-ppo tenían una relación significativamente superior al resto de parámetros funcionales con el desarrollo de insuficiencia respiratoria en el postoperatorio inmediato, alcanzando un elevado valor predictivo negativo. Sin embargo, otros autores (226) no encontraron una relación entre las complicaciones postoperatorias y la capacidad de esfuerzo preoperatoria, quizá debido al tipo de complicaciones consideradas. Boysen et al (227), en su estudio de 17 pacientes con buena función pulmonar, tampoco hallaron una relación entre el VO<sub>2</sub>max, la ventilación máxima en la prueba de esfuerzo limitada por síntomas o el pulso máximo de oxígeno y la incidencia de complicaciones cardiopulmonares postoperatorias. Markos et al (215) no identificaron valores diferentes del VO<sub>2</sub>max entre los pacientes con y sin complicaciones y Ribas et al, al estudiar a pacientes de alto riesgo según criterios espirométricos, encontraron resultados equiparables (228).

Sin embargo, algunos estudios han evaluado las tasas de morbilidad y mortalidad en pequeñas muestras de pacientes considerados inoperables por criterios de función predicha postoperatoria, pero cuyo VO<sub>2</sub>max superaba los 10 ml/min/kg o los 15 ml/min/kg reportando unos resultados satisfactorios (229–231).

Las discrepancias entre todos estos estudios no están claras. Quizá se deban a divergencias en la selección de pacientes, en el tipo de complicaciones consideradas o

en los criterios de diagnóstico. Tampoco pueden excluirse diferencias debidas a la metodología empleada en la prueba de esfuerzo o en la colaboración de los sujetos.

### **2.2. PRECISIÓN DE LA ESTIMACIÓN POSTOPERATORIA. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS**

Nuestros resultados muestran una elevada capacidad de los tres métodos evaluados para la estimación de la función pulmonar postoperatoria, aunque superior en el caso de la TC volumétrica. Estos resultados merecen ser comparados con otros estudios que han utilizado los métodos de estimación clásicos o algunos procedimientos alternativos.

#### **2.2.1. Procedimientos de estimación clásicos**

Hay distintas evidencias en la literatura sobre la capacidad de estimación de la función pulmonar postoperatoria utilizando los procedimientos clásicos, esto es, el recuento de segmentos o la gammagrafía de perfusión. Para una más adecuada interpretación de los mismos, es conveniente tener en cuenta su cronología con respecto al acto quirúrgico, distinguiendo entre capacidad de predicción a corto, medio y largo plazo.

##### *Estimación a corto plazo*

Caglar et al (232) analizaron la precisión de la gammagrafía de perfusión para predecir el FEV<sub>1</sub>-ppo a corto plazo, comparando el FEV<sub>1</sub>-ppo de 41 pacientes sometidos a neumonectomía o lobectomía con el FEV<sub>1</sub> postoperatorio real medido 1 y 7 días después de la intervención. El FEV<sub>1</sub> medio predicho postoperatorio fue de  $1,57 \pm 0,30$  l, mientras que el FEV<sub>1</sub> postoperatorio real resultó ser de  $1,04 \pm 0,3$  l al primer día y de

1,31 ± 0,32 l al séptimo día. Aunque los coeficientes de correlación fueron aceptables ( $r=0,72-0,77$ ), quedaba patente que la gammagrafía tendía a sobreestimar a corto plazo el FEV<sub>1</sub> predicho postoperatorio, en un 19-20%.

La capacidad de predicción a corto plazo del método del recuento anatómico por el número de segmentos resecados fue evaluada por Endoh et al (233) en 155 pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar, comparando los valores predichos postoperatorios de FEV<sub>1</sub> y capacidad vital (VC) con los reales obtenidos una semana tras la cirugía, teniendo en cuenta el tipo de procedimiento quirúrgico realizado. En su caso, también describieron una sobreestimación de la función pulmonar postoperatoria por este método, principalmente en los pacientes con EPOC o en aquellos sometidos a VATS o lobectomía inferior.

Esta sobrestimación de la función pulmonar a corto plazo observada tanto con gammagrafía como por el método del recuento de segmentos, es probablemente una consecuencia de la repercusión funcional inmediata de la cirugía. Debido a la carga mecánica originada por la intervención, la función pulmonar real a la semana está más afectada que cuando se estima más adelante (tras un margen temporal más adecuado para la recuperación de la repercusión funcional que origina la cirugía).

#### *Estimación a medio plazo*

Entre los análisis de la precisión de la estimación postoperatoria a medio plazo, destaca el estudio de Brunelli et al (212). En el mismo, se evaluaron de forma prospectiva 200 pacientes de un mismo centro sometidos a lobectomía o neumonectomía por cáncer de pulmón. Los valores predichos postoperatorios se compararon con los observados en diferentes momentos (al alta, al mes y a los 3

meses de la cirugía). El FEV<sub>1</sub>-ppo y DLCO-ppo fueron calculados mediante la técnica del recuento de segmentos o la gammagrafía de perfusión, cuando la resección a realizar era una neumonectomía o cuando el FEV<sub>1</sub> preoperatorio era menor del 70%. Tres meses después de la lobectomía, el FEV<sub>1</sub> real observado fue un 6% mayor que su valor predicho postoperatorio y la DLCO real, un 10% superior que la predicha postoperatoria. Es decir, existía una infraestimación en ambos casos (212). Cuando el procedimiento realizado fue la neumonectomía, no se observaron diferencias entre los valores predichos y los reales postoperatorios del FEV<sub>1</sub> pero la DLCO real fue un 17% superior que la predicha (212). En definitiva, se describía que la capacidad de estimación del FEV<sub>1</sub>-ppo era peor para los pacientes con una baja función pulmonar, mientras que la DLCO-ppo fue constantemente inferior a los valores obtenidos reales, sugiriendo una constante infraestimación de los mismos.

La comparación de las diferencias entre la función pulmonar postoperatoria real y la estimada por los distintos procedimientos en nuestros pacientes (tabla 24) es concordante con estos resultados, reforzando la utilidad de la gammagrafía y el recuento de segmentos como comparadores y poniendo en evidencia la superioridad de la estimación mediante TC volumétrica. En nuestro caso, tanto el recuento de segmentos como la gammagrafía de perfusión tienden a infraestimar discretamente los valores predichos postoperatorios en las lobectomías, mientras que la TC volumétrica alcanza la mejor precisión (que en el caso de las lobectomías es perfecta para predecir el FEV<sub>1</sub> y prácticamente similar para la DLCO). En cualquier caso, la infraestimación obtenida mediante el recuento de segmentos o por la gammagrafía de perfusión oscila entre el 5 y el 7%, por lo que puede ser atribuida a la propia



variabilidad de estos parámetros, que alcanza el 5% en sujetos sanos y el 7-10% en pacientes con EPOC (189).

**Tabla 24.** Comparación entre los parámetros funcionales postoperatorios reales y los estimados por los tres métodos evaluados en nuestro estudio. Entre paréntesis se muestra la variación entre cada valor estimado y el real.

	<b>Postoperatorio real</b>	<b>Estimación por segmentos</b>	<b>Estimación por gammagrafía</b>	<b>Estimación por TC volumétrica</b>
<b>Lobectomía (84 pacientes)</b>				
FEV <sub>1</sub> (l)	1,90 ± 0,60	1,80 ± 0,60 <b>(-5%)</b>	1,80 ± 0,66 <b>(-5%)</b>	1,90 ± 0,62 <b>(0%)</b>
DLCO (mmol/min/kPa)	5,59 ± 1,50	5,21 ± 1,32 <b>(-7%)</b>	5,24 ± 1,63 <b>(-6%)</b>	5,55 ± 1,38 <b>(-1%)</b>
<b>Neumonectomía (17 pacientes)</b>				
FEV <sub>1</sub> (l)	1,36 ± 0,47	1,54 ± 0,71 <b>(+13%)</b>	1,21 ± 0,41 <b>(-11%)</b>	1,31 ± 0,44 <b>(-4%)</b>
DLCO (mmol/min/kPa)	3,95 ± 1,21	4,46 ± 1,99 <b>(+13%)</b>	3,57 ± 1,27 <b>(-10%)</b>	3,86 ± 1,28 <b>(-2%)</b>

Abreviaturas: FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión de monóxido de carbono; TC = tomografía computarizada

Con respecto a las neumonectomías, en nuestro estudio obtenemos una sobrestimación de los valores predichos postoperatorios del FEV<sub>1</sub> y de la DLCO mediante el recuento de segmentos (13%) y una leve infraestimación (10-11%) mediante la gammagrafía, algo menor de la referida por Brunelli et al (212). La aparente menor capacidad de predicción (o menor precisión) del recuento por segmentos y de la gammagrafía en el caso de las neumonectomías, puede deberse simplemente al menor número de pacientes sometidos a dicha cirugía (17 neumonectomías versus 84 lobectomías). En cualquier caso, también en este subgrupo de enfermos, la TC volumétrica muestra una mejor precisión que los dos comparadores, pese a tender a una mínima infraestimación del FEV<sub>1</sub>-ppo y de la DLCO-ppo.

Un último aspecto particularmente relevante en el estudio de Brunelli et al (212) es la identificación de un diferente tiempo de recuperación del FEV<sub>1</sub> y la DLCO con respecto al momento de la cirugía, reflejando que aparentemente, el intercambio gaseoso se recupera mejor que el FEV<sub>1</sub> tras una resección mayor (particularmente tras una neumonectomía), probablemente debido a mecanismos de compensación hemodinámicos y de vascularización pulmonar. En nuestra opinión, como se comentará más adelante, esta circunstancia refuerza la conveniencia de disponer de ecuaciones de estimación de la función pulmonar postoperatoria específicas para cada parámetro pulmonar.

Otra aproximación a la evaluación de los procedimientos clásicos para estimar la función pulmonar postoperatoria a medio plazo fue realizada por Pierce et al (153), quienes determinaron el FEV<sub>1</sub> y la DLCO antes y a los 4 meses de la resección pulmonar en 54 pacientes consecutivos con carcinoma broncogénico. Los valores predichos postoperatorios se calcularon usando la gammagrafía de perfusión cuando el FEV<sub>1</sub> basal era menor del 55% del predicho, y el recuento de segmentos resecaados cuando el FEV<sub>1</sub> era superior al 55% del predicho. Los resultados mostraron buena correlación con la función postoperatoria real para el FEV<sub>1</sub>-ppo ( $r= 0,87$ ,  $p<0,0001$ ) y la DLCO-ppo ( $r=0,56$ ,  $p<0,0001$ ). Nuestros coeficientes de correlación para la estimación por gammagrafía o recuento de segmentos son similares (tabla 13), ligeramente inferiores para el porcentaje del teórico del FEV<sub>1</sub>-ppo y discretamente superiores para la DLCO. En cualquier caso, también en relación con este estudio, la correlación alcanzada por la estimación realizada mediante TC volumétrica es indiscutiblemente superior.

En torno al mismo ámbito temporal, Bolliger et al (222) estudiaron en 25 pacientes con moderado riesgo quirúrgico (FEV<sub>1</sub> <2 l o DLCO <50% del predicho) la capacidad de la

gammagrafía de ventilación/perfusión y de las pruebas de esfuerzo para predecir complicaciones postoperatorias y función pulmonar a largo plazo. Los 25 pacientes evaluados fueron sometidos a toracotomías abiertas por lesiones neoplásicas, realizándose 7 neumonectomías y 18 lobectomías. En todos ellos se calcularon el FEV<sub>1</sub>, la DLCO y el VO<sub>2</sub>max-ppo mediante gammagrafía de ventilación/perfusión y dichos valores se relacionaron con los medidos a los 3 y 6 meses de la cirugía. A los tres meses, obtuvieron unos buenos coeficientes de correlación, tanto para el FEV<sub>1</sub>-ppo (0,78 y 0,81, para los valores absolutos y porcentaje del predicho, respectivamente), como para la DLCO-ppo (0,77 y 0,74) y el VO<sub>2</sub>max (0,71 y 0,83), aunque también en ese caso, la DLCO-ppo fue menor que la observada (5,06 vs 5,99 mml/min/kPa ó 59,6% vs 70,9%). Similares resultados, aunque en evaluaciones más parciales, se obtuvieron en otros estudios en la década de los 70 y los 80 del siglo pasado (144,234–236).

Como se puede comprobar en la tabla 13, nuestros coeficientes de correlación para las estimaciones realizadas con los dos procedimientos de comparación son bastante similares a los de Bolliger (222) aunque ligeramente inferiores en el caso de la gammagrafía. Creemos que ello puede ser debido a que el estudio de Bolliger se realizó con pacientes de bajo riesgo, mientras que en nuestro estudio casi un 50% de los enfermos presentaban limitación al flujo aéreo. En cualquier caso, lo que resulta evidente es que los coeficientes de correlación obtenidos mediante TC volumétrica son muy superiores a los de la gammagrafía y el recuento de segmentos, con valores muy cercanos a la unidad.

Más allá del recuento de segmentos y de la gammagrafía de perfusión, se dispone de poca información previa sobre la precisión de la estimación de la función pulmonar

postoperatoria realizada mediante tomografía computarizada. Probablemente, la aproximación más completa en este sentido fue realizada por Bolliger et al (156), comparando de forma prospectiva la TC de cuantificación con la gammagrafía de perfusión y el recuento de segmentos. Para ello, estudiaron cuatro parámetros funcionales ( $FEV_1$ , FVC, DLCO y  $VO_2$ max) en todos los pacientes del estudio y compararon sus valores predichos postoperatorios con los medidos a los 6 meses de la cirugía de resección pulmonar. En las tablas 25 y 26 se muestran los coeficientes de correlación y los intervalos de concordancia alcanzados por las tres técnicas de evaluación en el estudio de Bolliger y en nuestra cohorte de generación.

**Tabla 25.** Coeficientes de correlación entre la función postoperatoria medida y los valores predichos postoperatorios estimados por recuento de segmentos, gammagrafía de perfusión y tomografía computarizada en el estudio de Bolliger et al (156) y en nuestra cohorte de generación (valores entre corchetes)

	<b>Segmentos</b>	<b>Gammagrafía</b>	<b>TC</b>
FVC, l	0,86 <b>[0,820]</b>	0,90 <b>[0,801]</b>	0,86 <b>[0,969]</b>
$FEV_1$ , l	0,88 <b>[0,873]</b>	0,92 <b>[0,806]</b>	0,91 <b>[0,964]</b>
DLCO, mmol/min/kPa	0,84 <b>[0,734]</b>	0,85 <b>[0,700]</b>	0,84 <b>[0,921]</b>
$V'O_2$ pico, ml/Kg/min	0,75 <b>[0,573]</b>	0,85 <b>[0,578]</b>	0,77 <b>[0,779]</b>

Abreviaturas: FVC = capacidad vital forzada;  $FEV_1$  = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono;  $V'O_2$  = consumo de oxígeno; TC = tomografía computarizada

En el estudio de Bolliger et al (156) la mayor precisión se alcanzó mediante la gammagrafía de perfusión, seguida muy de cerca por la TC de cuantificación, y la peor con el recuento de segmentos. Según su análisis, tanto la gammagrafía como la TC son

técnicas útiles y precisas para determinar la función pulmonar postoperatoria, independientemente del tipo de resección, mientras que el recuento de segmentos debería ser reservado para las lobectomías ya que tiene una escasa correlación con los valores medidos tras las neumonectomías, tendiendo a sobrestimar la pérdida de función pulmonar.

**Tabla 26.** Intervalos de concordancia entre la función postoperatoria medida y los valores predichos postoperatorios estimados por recuento de segmentos, gammagrafía de perfusión y tomografía computarizada en el estudio de Bolliger et al (154) y en nuestra cohorte de generación (valores entre corchetes)

	<b>Segmentos</b>	<b>Gammagrafía</b>	<b>TC</b>
FVC, l	-1,25-0,63 [-1,054-0,849]	-0,85-0,71 [-1,207-0,895]	-1,19-0,72 [-0,420-0,346]
FEV <sub>1</sub> , l	-0,79-0,38 [-0,748-0,651]	-0,50-0,43 [-0,876-0,678]	-0,65-0,37 [0,338-0,318]
DLCO, mmol/min/kPa	-3,13-1,58 [-2,405-2,022]	-2,41-2,11 [-2,773-2,226]	-2,92-1,70 [-1,246-1,182]
V'O <sub>2</sub> pico, ml/Kg/min	-8,52-2,66 [-5,285-3,996]	-5-85-2,85 [-6,856-4,728]	-7,70-3,02 [-0,3887-3,198]

Abreviaturas: FVC = capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; V'O<sub>2</sub> = consumo de oxígeno; TC = tomografía computerizada

En nuestro estudio, la correlación y la concordancia entre la función pulmonar medida y estimada mediante recuento de segmentos o gammagrafía de perfusión es bastante similar a la del estudio de Bolliger, con coeficientes ligeramente inferiores, probablemente debido a que nuestros pacientes tenían una peor función pulmonar basal. En cualquier caso, tanto la correlación como la concordancia alcanzada en nuestra cohorte de generación por la estimación realizada mediante TC volumétrica es claramente superior a cualquier otro método de predicción, incluyendo la TC

cuantitativa utilizada por Bolliger. Cabe destacar que la estimación de la distribución de volúmenes pulmonares realizada por Bolliger mediante TC cuantitativa suponía una aproximación indirecta y menos precisa que el análisis volumétrico.

### *Estimación a largo plazo*

Si bien no tiene mucho sentido para la comparación con nuestro estudio, en el que se ha medido la función pulmonar entre 3 y 6 meses después de la cirugía, el estudio de Wang et al (237) aporta interesante información sobre la estimación a largo plazo de la función pulmonar postoperatoria. Estos autores evaluaron el efecto de la resección sobre la función pulmonar y la tolerancia al ejercicio en 28 pacientes, comparando sus valores postoperatorios predichos mediante recuento de segmentos con los medidos al año de la cirugía. Observaron que los parámetros predichos postoperatorios infraestimaban los medidos después de la neumonectomía, mientras que resultaban aceptables para las lobectomías. En cualquier caso, en el presente proyecto de investigación, centramos la evaluación de la función pulmonar postoperatoria entre los 3-6 meses por considerar que la evidencia disponible señala que es el periodo en el que la función se estabiliza, recuperándose de los cambios inmediatos originados por la cirugía.

### 2.2.2. Otros procedimientos de estimación

A lo largo de los últimos años, se ha evaluado la estimación de la función pulmonar postoperatoria realizada con otros procedimientos alternativos, que en general resultan menos accesibles y más costosos que los clásicos. En cualquier caso, una visión global de los resultados aportados tampoco parece mejorar la capacidad de estimación de la TC volumétrica detectada en nuestro estudio.

#### PET-TC de perfusión

Se presenta como una alternativa prometedora que proporciona imágenes tomográficas de alta resolución gracias a la combinación de la tecnología PET-TC y usa una gammacámara con detector dual, lo que disminuye el tiempo de adquisición de las imágenes (6 minutos menos que con la gammagrafía). El  $^{99m}\text{Tc}$  empleado en las gammagrafías puede ser sustituido por otros radioisótopos como el galio, que es atrapado en los capilares, haciendo que su concentración local se deba a la cantidad de flujo sanguíneo regional. Entre sus ventajas destaca la ausencia de contraindicaciones o efectos adversos/alergias asociados al radiotrazador, la baja dosis de radiación emitida (aproximadamente 1mSv para la adquisición de la PET y 1-2mSv para las imágenes de la TC de baja dosis) y el menor número de partículas administradas en comparación con las usadas con los MAA- $^{99m}\text{Tc}$ .

Le Roux et al (238) analizaron en 22 pacientes la capacidad de la PET-TC de perfusión con galio-68 para predecir función pulmonar postoperatoria en pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía. Sin embargo, realizaron su comparación con los métodos convencionales y no con los valores postoperatorios medidos. Describen una buena concordancia entre el  $\text{FEV}_1$  y la DLCO estimados por este procedimiento y las

predicciones realizadas mediante gammagrafía o recuento de segmentos, aunque con ligeras diferencias con respecto al método anatómico, pues este proporciona estimaciones fijas de la contribución de cada lóbulo a la función pulmonar total, sin tener en cuenta la variabilidad interindividual. En cualquier caso, los resultados descritos hasta la fecha con este procedimiento no parecen aportar diferencias significativas con respecto a la gammagrafía convencional en los pacientes candidatos a neumonectomías.

### **RM dinámica de perfusión**

Mediante esta prueba es posible obtener imágenes de perfusión dinámica pulmonar por regiones. Permite calcular el flujo sanguíneo regional, con lo que podría calcularse el FEV<sub>1</sub>-ppo (167–171). Conlleva la inyección de contraste intravenoso (como el gadolinio), pero no produce radiación, lo que constituye una de sus principales ventajas. Aunque habitualmente evalúa la perfusión pulmonar con la inyección de contraste, también es posible analizar la ventilación con el uso de helio hiperpolarizado.

En 2007, Ohno y colaboradores (158) compararon la utilidad de la RM dinámica de perfusión para la predicción de la función pulmonar postoperatoria con respecto a la TC de cuantificación, el recuento de segmentos y la SPECT de perfusión. Para ello, calcularon el FEV<sub>1</sub>-ppo de 150 pacientes mediante los cuatro métodos mencionados y lo compararon con los valores postoperatorios medidos. Apreciaron que los coeficientes de correlación entre el FEV<sub>1</sub> postoperatorio real y el FEV<sub>1</sub>-ppo fueron mejores para la RM de perfusión ( $r = 0,87, p < 0,0001$ ), seguidos muy de cerca por la TC de cuantificación ( $r = 0,88, p < 0,0001$ ) y claramente superiores al recuento anatómico



de segmentos o a la SPECT. Atribuyeron la superioridad de la RM frente a la SPECT a su mayor resolución espacial para la evaluación de segmentos y lóbulos sin incluir grandes vasos, así como a la menor influencia gravitacional de los parámetros regionales de la perfusión por el menor tamaño de las partículas y del gadolinio. Además la RM proporciona mejor precisión en el cálculo de los volúmenes regionales y totales por el uso de datos de perfusión pulmonar regional obtenidos de las curvas de intensidad señal/tiempo.

Siendo indudable la utilidad de esta técnica, que además no supone dosis de radiación adicional, deben tenerse en cuenta sus limitaciones en cuanto a coste y accesibilidad, pues no es una prueba rutinaria que se realice a los pacientes con cáncer de pulmón. Suele tener problemas de disponibilidad por su menor rapidez en la adquisición de imágenes y además no todos los centros hospitalarios cuentan con ella. La correlación y los límites de confianza obtenidos en el estudio de Ohno para la TC de cuantificación, son prácticamente iguales a los de la RM de perfusión. Sin embargo, la TC sí que es una prueba que forma parte del cribado, diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón y que, por tanto, se realizará en todos los pacientes, independientemente de su posterior estudio de operabilidad.

### **Tomografía computarizada de ventilación**

En pacientes con función pulmonar comprometida como los que padecen una EPOC, las guías europeas (108) recomiendan el cálculo de la función pulmonar postoperatoria mediante pruebas de imagen (gammagrafía para las neumonectomías y TC de cuantificación para las lobectomías o neumonectomías). Debido a que las lobectomías con linfadenectomía mediastínica constituyen uno de los procedimientos más

comúnmente realizados en los pacientes con cáncer de pulmón, están surgiendo nuevas técnicas que pretenden aportar precisión en la contribución de los distintos lóbulos pulmonares a la función pulmonar total. La tomografía computarizada de ventilación (TC-V) es una de ellas.

La imagen de TC-V se crea a partir del análisis de los cambios en la atenuación entre un par de imágenes de TC obtenidas en inspiración y espiración, sin requerir contraste intravenoso (239). Gracias al empleo de un *software*, se genera la imagen de TC-V en tres pasos: 1) se segmentan los pulmones usando umbrales de atenuación; 2) se hace un mapeo de los vóxeles pulmonares en la inspiración y en la espiración recogiendo sus densidades; y 3) basándose en diferencias de unidades Hounsfield entre la inspiración y la espiración, se detectan los cambios en el volumen pulmonar entre las dos imágenes. Gracias a fórmulas matemáticas, se puede calcular el valor de la ventilación en un *voxel* en una localización concreta.

En un intento de estimar la función pulmonar lobar mediante TC-V, Eslick et al (240) compararon el cálculo de la función pulmonar postoperatoria mediante TC-V con el obtenido con PET de ventilación (PET-V) empleando Galligas (galio-68). El PET-Galligas mejora la calidad de la imagen con respecto a la técnica clásica de gammagrafía de ventilación/perfusión con DTPA y MAA debido al pequeño tamaño de las partículas del Galligas. En 11 pacientes con cáncer de pulmón sometidos a lobectomía, estudiaron la concordancia entre la predicción de función pulmonar postoperatoria calculada con la TC-V, la PET-V y el método anatómico del recuento de segmentos. Encontraron una elevada correlación ( $r=0,96$ ) entre el cálculo realizado con TC-V y la PET-V, mientras que la correlación de ambas con el cálculo por segmentos fue bajo ( $r < 0,45$ ). Aunque su estudio sugiere que la TC-V puede ser una alternativa útil en la

evaluación preoperatoria, tiene importantes limitaciones. Por un lado, el escaso número de pacientes incluidos, de los que finalmente, sólo 6 fueron sometidos a cirugía. Además, no compara la correlación de la TC-V con los valores postoperatorios medidos y ni siquiera con los de la gammagrafía de ventilación o perfusión, que podrían ser consideradas como pruebas de referencia. Por otra parte, aunque la PET con Galligas tenga mejor calidad de imagen que la clásica gammagrafía de ventilación, no es ni mucho menos una técnica accesible y no forma parte de las pruebas de imagen consideradas estándar para evaluar la función pulmonar postoperatoria.

Gracias a los avances técnicos en oncología radioterápica continúan surgiendo nuevos métodos para elaborar mapas de ventilación, como la tomografía computarizada en 4 dimensiones de ventilación (*4DCT-ventilation*). Trasladando esta prueba al ámbito quirúrgico, sería posible evaluar la “cantidad de ventilación” que puede ser perdida tras una cirugía de resección pulmonar. Comparada con las pruebas de medicina nuclear, es más barata, no requiere contraste ni radiotrazadores, es más rápida y con mejor resolución espacial. Consiste en una nueva modalidad de imagen funcional pulmonar que combina los datos de la TC en 4D con técnicas de postprocesado para el cálculo de mapas de ventilación pulmonar (241,242). La tecnología 4D surge para solventar el problema del movimiento del paciente y la distorsión de los órganos durante la adquisición de las imágenes de TC, ya sea debido al movimiento voluntario del enfermo o a funciones naturales como la respiración. Esto es vital en oncología radioterápica, donde se necesita definir con precisión el área a tratar para no dañar tejido sano. Una vez adquiridas las imágenes con la 4DCT, la máquina selecciona aquellas adquiridas en inspiración y en espiración, y vincula respectivamente los *voxels* de ambas. Posteriormente, se aplica una ecuación que permite calcular

ventilación en función de los cambios de densidad de cada *voxel* entre la inspiración y la espiración. Los resultados de esta ecuación reflejan los cambios locales en el contenido de aire en cada *voxel*, lo cual se corresponde con la ventilación pulmonar (242).

La *4DCT-ventilation* tiene varias ventajas sobre la medicina nuclear, destacando la mejoría en la resolución espacial. La medicina nuclear está sometida al artefacto de la deposición del aerosol en pacientes con EPOC, en los que éste se queda impactado en la vía aérea central y produce falsas zonas “calientes” en el centro del pulmón que distorsionan la imagen. La *4DCT-ventilation* no tiene este problema porque no requiere el uso de aerosoles (243).

Con ánimo de evaluar el uso de la *4DCT-ventilation* como herramienta de evaluación de la función pulmonar postquirúrgica, Vinogradskiy et al (243) recientemente han comparado su capacidad de predicción del FEV<sub>1</sub>-ppo con respecto a la gammagrafía de ventilación/perfusión. Globalmente, el FEV<sub>1</sub>-ppo estimado mediante 4DCT tenía muy buena concordancia con el FEV<sub>1</sub>-ppo estimado con gammagrafía (coeficientes de correlación de 0,99 para lobectomías y 0,81 para neumonectomías, respectivamente). Aunque es cierto que la técnica de la *4DCT-ventilation* es innovadora, con capacidad de ahorro de costes y tiempo de adquisición, por lo que podría ser utilizada en el ámbito de planificación quirúrgica, hasta el momento no se ha descrito su concordancia con la función pulmonar postoperatoria medida.

### **Tomografía por emisión de positrones individuales (SPECT)**

Se trata de una prueba de imagen de medicina nuclear que utiliza los rayos gamma que producen isótopos radioactivos como el <sup>99m</sup>Tc, en la que una gamma-cámara rota

alrededor del paciente, adquiriendo las imágenes en diferentes posiciones. A partir de un número suficiente de proyecciones bidimensionales y de un proceso de reconstrucción, se pueden obtener imágenes tridimensionales. La SPECT permite mejorar la resolución de las imágenes en un plano dado, mejorar la definición de los márgenes y obtener precisión en las cuantificaciones.

Mientras que el cálculo de la función postoperatoria para cada lóbulo mediante gammagrafía se obtiene usando una proyección anteroposterior en una imagen bidimensional y no se considera el solapamiento de los lóbulos o sus diferencias en tamaño y perfusión, la SPECT soluciona estas limitaciones midiendo la perfusión de cada lóbulo. Al evitar el solapamiento espacial, permite una mejor estimación que mejora la correlación entre el FEV<sub>1</sub> postoperatorio medido y el predicho, con unos coeficientes que oscilan de 0,83 a 0,87 (158,160,161).

En el estudio de Piai et al (161), se calculó el FEV<sub>1</sub>-ppo en 26 pacientes con cáncer de pulmón usando gammagrafía de perfusión y cuantificación por SPECT. Los valores postoperatorios predichos se compararon con los medidos un mes después de la cirugía. El coeficiente de correlación fue de 0,884 para la gammagrafía y de 0,879 para la SPECT, por lo que se concluyó que ambas técnicas de imagen muestran buena correlación con la función postoperatoria, aunque sin demostrar superioridad la SPECT sobre la gammagrafía.

En 2007, Ohno et al (158) compararon la utilidad de la RM de perfusión, la TC de cuantificación, el recuento de segmentos y la SPECT para la predicción del FEV<sub>1</sub> postoperatorio en 150 pacientes, obteniendo peores coeficientes de correlación para esta última técnica ( $r=0,83$ ), claramente inferiores a los de la TC de cuantificación ( $r=0,88$ ).

Como ya se mencionó en páginas anteriores, el problema de la SPECT radica en que sigue resultando difícil identificar los lóbulos pulmonares, pues los bordes entre ellos son poco reconocibles. Este inconveniente desaparece con la fusión de la SPECT-CT en la que se añade la resolución espacial de la tomografía computarizada a las ventajas de la SPECT. Su utilidad en la predicción de los valores funcionales postoperatorios ha quedado patente con varias publicaciones (158,162–166), en las que se han llegado a obtener coeficientes de correlación de 0,99. En cualquier caso, aunque haya publicaciones que demuestren la precisión de la SPECT-CT en el cálculo de volúmenes pulmonares, tiene mayor coste que la TC de cuantificación y supone una mayor dosis de radiación así como un mayor tiempo de adquisición de las imágenes que la TC (aproximadamente 30 minutos frente a cinco).

### **Imágenes generadas por vibraciones**

El equipo de VRI (*vibration response imaging*) capta la energía de las vibraciones acústicas producidas por el paso del aire durante la respiración a lo largo de la vía aérea, creando imágenes dinámicas de cada pulmón y dando información de los pulmones por segmentos. Mediante sensores piezoeléctricos adheridos a la espalda del paciente, se captura la energía generada por el aire al pasar durante la respiración. Las señales recibidas por los sensores, se muestran como un mapa en escala de grises, y generan una imagen pulmonar dinámica que puede ser cuantificada y convertida en porcentajes según la contribución de cada segmento en la respiración. Mediante un *software*, conociendo el FEV<sub>1</sub> prequirúrgico y la cantidad de pulmón que se quiere reseca, se obtiene el FEV<sub>1</sub>-ppo (173). Posee la ventaja de ser una técnica sencilla, no

invasiva, no emplear radiación ionizante, ser reproducible y proporcionar los resultados de forma inmediata.

Se han realizado estudios con el objetivo de estimar la precisión de esta técnica en el cálculo de función pulmonar postoperatoria. De los más recientes, cabe destacar el llevado a cabo por Marina et al (175), en el que se analizaron de forma prospectiva 48 pacientes candidatos a cirugía de resección pulmonar, para comparar la utilidad de la técnica VRI frente a la gammagrafía de ventilación/perfusión. Calcularon los valores predichos postoperatorios del FEV<sub>1</sub> mediante ambas técnicas y los resultados se compararon con los valores medidos entre 4 y 6 semanas después de la cirugía. Se obtuvieron unos coeficientes de concordancia entre ambas técnicas de 0,84 I (IC 95% 0,76-0,92 I) para las neumonectomías y de 0,88 I (IC 95% 0,81-0,95 I) para las lobectomías. El coeficiente de concordancia entre el FEV<sub>1</sub>-ppo mediante VRI y el medido tras la cirugía fue de 0,66 I para las neumonectomías (IC 95% 0,38-0,93 I) y de 0,81 I en las lobectomías (IC 95% 0,68-0,93 I).

Estudios previos realizados por Jiménez et al (174), también relacionaron el FEV<sub>1</sub> postoperatorio con el FEV<sub>1</sub>-ppo calculado por VRI en 12 pacientes sometidos a neumonectomía y 46 a lobectomía, encontrando un coeficiente de correlación de 0,86 y una concordancia mediante el coeficiente de Lin de 0,85.

Westhoff y colaboradores (177) intentaron demostrar la utilidad de la VRI frente a la gammagrafía de perfusión comparando el FEV<sub>1</sub>-ppo calculado mediante dichas técnicas con los valores postoperatorios medidos 1 mes después de la cirugía de resección pulmonar. En los 34 pacientes que examinaron, obtuvieron buenos coeficientes de correlación entre las predicciones obtenidas con VRI y los valores postoperatorios medidos ( $r=0,88$  para el FEV<sub>1</sub>% y  $r=0,8$  para el valor absoluto). Según

esto, la concordancia en la estimación del riesgo quirúrgico basado únicamente en el FEV<sub>1</sub> (<40%) con respecto a la evaluación convencional resultó del 85% (29/34 pacientes).

Entre las limitaciones de la técnica de VRI están todas aquellas condiciones que alteran la transmisión del sonido, como la presencia de secreciones bronquiales en la vía aérea que puedan obstruirla e interferir con los resultados. En algunos pacientes con obstrucción endobronquial (por ejemplo, por un tumor) se puede producir un aumento de los sonidos en la imagen dinámica, que provoque errores en la interpretación. Algunos pacientes con características especiales (caquéticos o con hirsutismo en la espalda) pueden tener problemas en la adhesión de los sensores y en pacientes con marcapasos o válvulas mecánicas van a obtenerse registros artefactados.

Como se desprende de los datos comentados previamente sobre otras técnicas de predicción de la función pulmonar postoperatoria, todavía se dispone de pocos estudios comparativos con la función pulmonar postoperatoria medida y de prácticamente ninguno con la TC volumétrica. En cualquier caso, las comparaciones indirectas no muestran una rentabilidad superior a la obtenida por la TC volumétrica en nuestro estudio y la menor accesibilidad y coste de estas exploraciones suponen un límite para su generalización.



---

### **2.3. UNA APROXIMACIÓN ALTERNATIVA PARA EL ANÁLISIS DEL PREDICHO POSTOPERATORIO: ECUACIONES DE PREDICCIÓN ESPECÍFICAS**

La principal innovación que supone nuestro estudio con respecto a publicaciones anteriores, es la generación y posterior validación de ecuaciones de predicción de la función pulmonar postoperatoria en las que se incluyen características antropométricas de los pacientes y que además permiten definir los límites inferiores de la predicción.

Las ventajas de la aplicación de las ecuaciones son múltiples y relevantes. En primer lugar, proporcionan una estimación individualizada de cada parámetro, ya que no todos tienen el mismo comportamiento tras una resección pulmonar. En segundo lugar, consideran los principales factores que pueden afectar a cada aspecto de la función respiratoria, como son la talla, el peso, la edad o el índice de masa corporal. Además, son aplicables a todos los tipos de resección (lobectomías, bilobectomías o neumonectomías). Por último, demuestran una elevada capacidad de predicción, que ha quedado refrendada al aplicar las ecuaciones en la cohorte de validación, obteniendo altos valores de correlación y precisión entre la función postoperatoria predicha y la medida.

Hemos considerado necesario generar ecuaciones de predicción específicas para cada parámetro debido a las evidentes diferencias en la evolución postquirúrgica de cada parámetro funcional. En 2006, Wang et al (237) publicaron un artículo en el que pretendían valorar el efecto de la cirugía sobre la función pulmonar postquirúrgica y la tolerancia al ejercicio. Para ello, midieron el FEV<sub>1</sub>, la FVC, la DLCO y el VO<sub>2</sub>max en 28 pacientes sometidos a resección pulmonar en el hospital de Vancouver y, usando la

técnica del recuento de segmentos, calcularon los valores predichos postoperatorios de estos parámetros, comparándolos con los medidos un año después de la cirugía. Con respecto a los valores preoperatorios, los valores postoperatorios de FVC, FEV<sub>1</sub> y DLCO disminuyeron un 30%, 28% y 39%, respectivamente, después de las neumonectomías y un 13%, 8% y 20%, respectivamente, después de una lobectomía. En cuanto a la tolerancia al ejercicio, registraron que tras una neumonectomía el VO<sub>2</sub>max se redujo en un 28% con respecto a los valores preoperatorios, mientras que después de una lobectomía disminuyó un 12%. Estos datos muestran claramente que los parámetros de función pulmonar tienen distinto comportamiento ante una cirugía de resección y que, por tanto, no debería ser aplicado el mismo coeficiente de reducción a todos ellos. Además, estos autores comprobaron que los valores de FEV<sub>1</sub>, FVC y DLCO descendieron más que el VO<sub>2</sub>max o la potencia máxima, lo que sugiere que las pruebas de función pulmonar realizadas en reposo pueden sobrestimar la pérdida de función pulmonar en comparación con aquellas llevadas a cabo durante el ejercicio. Además, parece que la repercusión de la resección pulmonar sobre la ventilación no es paralela a su impacto sobre el sistema cardiocirculatorio (237).

No obstante, los resultados de Wang et al (237) no han sido los únicos que demuestran esta variabilidad en el comportamiento de los parámetros postoperatorios. Otros autores ya habían obtenido conclusiones similares una década antes. Así, Larsen et al (244) estudiaron la función cardiopulmonar en 57 pacientes en reposo y durante el ejercicio después de una cirugía de resección por cáncer de pulmón. Compararon el FEV<sub>1</sub>, la FVC y el VO<sub>2</sub> preoperatorios con los valores postoperatorios recogidos 6 meses tras la cirugía y observaron que existía débil correlación entre los cambios de las variables espirométricas con los cambios de las variables de capacidad de ejercicio. En

concreto, documentaron una reducción del 23% en el FEV<sub>1</sub> tras una neumonectomía y del 8% tras una lobectomía, mientras que el VO<sub>2</sub>max disminuyó un 16% después de la neumonectomía y un 13% después de la lobectomía. Es decir, tras la neumonectomía la caída en la capacidad de ejercicio fue menor que la pérdida de volumen, mientras que en la lobectomía sucede lo contrario. Esto parece deberse a que la pérdida de volumen resulta parcialmente compensada con una mejor captación de oxígeno, reflejando cambios estructurales en el pulmón.

Las diferencias en el comportamiento postquirúrgico de las variables funcionales respiratorias son aún más desconcertantes en los pacientes con EPOC. Larsen et al (244) observaron que, en algunos pacientes, la capacidad de ejercicio aumentó o cambió muy poco aunque hubiesen perdido el 30-35% de su capacidad ventilatoria. Sin embargo, en otros pacientes, la capacidad ventilatoria aumentó un 20-25% aunque la capacidad de ejercicio disminuyera de 0 al 20%. Esto ha sido atribuido a la resección de la vía aérea dañada, alteraciones en el desequilibrio ventilación/perfusión o cambios en el hábito tabáquico. De hecho, se sabe que pacientes EPOC que se les quitan áreas enfisematosas, pueden mejorar las propiedades elásticas del tejido remanente.

Más evidencias acerca del distinto comportamiento de los diferentes parámetros funcionales y la capacidad de ejercicio tras la cirugía fueron publicadas por Bolliger y colaboradores (245). Analizaron el efecto de las lobectomías o las neumonectomías sobre la función pulmonar, capacidad de ejercicio y percepción de síntomas, comparando los valores basales con los obtenidos a los 3 y 6 meses de la cirugía. Observaron que tras las neumonectomías, la FVC se reducía en un 36% y el VO<sub>2</sub>max en un 20%, mientras que tras una lobectomía la FVC caía un 6% y el VO<sub>2</sub>max un 1%. De nuevo dejaron patente que la capacidad de ejercicio no se correlaciona

necesariamente con las pruebas de función respiratoria. Al igual que Larsen et al (244), concluyeron que la capacidad de ejercicio tras una lobectomía permanece sin cambios significativos, mientras que tras una neumonectomía disminuye en aproximadamente un 20%, debido en gran parte a la reducción en el área de intercambio gaseoso (245).

Por tanto, atendiendo a las evidencias proporcionadas por estos estudios, dejamos patente que cada parámetro de función pulmonar y capacidad de ejercicio se comporta de forma diferente ante una resección, justificando la necesidad de crear ecuaciones de predicción de función pulmonar postoperatoria específicas para cada parámetro.

Por otra parte, la generación de ecuaciones de predicción de los distintos parámetros funcionales no sólo permite la determinación del valor predicho postoperatorio, sino de su límite inferior (tabla 16). Este último parámetro podría contribuir a reforzar la decisión clínica puesto que indica que al menos un 95% de los pacientes evaluados estarían por encima de dicho valor.

## 2.4. IMPACTO SOBRE LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

Los algoritmos son fundamentales para la toma de decisiones clínicas. Ayudan a estandarizar las pruebas diagnósticas para así seleccionar mejor a los pacientes que pueden beneficiarse de una cirugía. Otros de sus objetivos son disminuir la morbilidad y la mortalidad postoperatoria, mejorar el cuidado de los enfermos y evitar costes innecesarios. Aunque las distintas sociedades o equipos internacionales han propuesto diferentes algoritmos, todos comparten elementos de actuación comunes basados en la evidencia científica disponible hasta la fecha y difieren en aspectos muy puntuales (108,118,123,246). Todos coinciden en que la evaluación fisiológica preoperatoria debe empezar con una evaluación cardiovascular y funcional respiratoria, recogiendo el FEV<sub>1</sub> y la DLCO. En todos los algoritmos se recomienda el cálculo de valores predichos postoperatorios por debajo de determinados valores de corte del FEV<sub>1</sub> o la DLCO (que varían entre el 60 y el 80%, según las guías) y la realización de un test de esfuerzo en algún punto del árbol de decisiones.

Los más recientemente publicados son el algoritmo del *American College of Chest Physicians* (118) y el de la *Japanese Association for Chest Surgery* (246), con un desarrollo muy similar. Coinciden en que los valores predichos postoperatorios deben ser calculados y aplicados de la siguiente manera: si ambos (el %FEV<sub>1</sub>-ppo y %DLCO-ppo son  $\geq 60\%$  el paciente es considerado de bajo riesgo para una resección anatómica. Si alguno de los dos es  $< 60\%$  del predicho postoperatorio, debe ser realizado un test de esfuerzo.

Algo más antiguos son el algoritmo de Wyser y el europeo (108,123). Proponen comenzar con una evaluación espirométrica recogiendo el FEV<sub>1</sub> y la DLCO. Cuando ambos valores son mayores del 80% del predicho, no se precisan pruebas adicionales y

el paciente puede ser sometido con seguridad a una resección extensa (hasta neumonectomía). Si alguno de los dos parámetros o ambos son menores del 80%, se debe realizar un test de esfuerzo para determinar el  $V'O_2\text{max}$ . Si el  $V'O_2\text{max}$  es mayor del 75% de su valor predicho o de 20ml/kg/min, el paciente es de nuevo candidato a una resección que incluya la neumonectomía. Para Wyser, un valor de  $V'O_2\text{max}$  menor de 10ml/kg/min o del 40% del predicho contraindica la cirugía (123), mientras que el algoritmo europeo baja el porcentaje hasta un 35% del  $V'O_2\text{max}$ , manteniendo el valor umbral de 10 ml/kg/min (108). Ambos algoritmos requieren el cálculo de valores predichos postoperatorios en todos aquellos pacientes con un  $V'O_2\text{max}$  entre el 40% (Wyser) o el 35% (ERS/ESTS) y el 75% de su valor de referencia, o entre 10 y 20 ml/kg/min, considerando segura la neumonectomía cuando el  $V'O_2\text{max}$  es superior al 75%. Ambos proponen el cálculo del  $V'O_2\text{max-ppo}$  considerando inoperables a pacientes con un  $V'O_2\text{max-ppo}$  menor de 10ml/kg/min o del 35%, por aumentar su probabilidad de muerte a más del 25%.

Todavía se mantiene una notable controversia sobre la elección del umbral más adecuado para considerar apto a un paciente para una resección pulmonar, sobre todo cuando su función respiratoria es límite (especialmente, pacientes con  $FEV_1\text{-ppo}$  y  $DLCO\text{-ppo}$  entre 30 y 40%). En la elaboración de este estudio, hemos empleado el algoritmo de Wyser por haber sido validado en nuestro medio recientemente por Puente-Maestu et al (247). En una muestra prospectiva de 126 pacientes evaluados para resección pulmonar, la mortalidad a los 30 días fue del 13,5% en pacientes con  $FEV_1\text{-ppo}$  o  $DLCO\text{-ppo}$  <40% frente a 1,9% en los que tenían un  $FEV_1\text{-ppo}$  y una  $DLCO\text{-ppo}$  >40% ( $p=0,047$ ).

Desde un punto de vista clínico, resulta más importante conocer la influencia de las

diferentes estimaciones de los valores predichos postoperatorios en la toma de decisiones sobre la operabilidad que comparar los coeficientes de correlación o de concordancia. En definitiva, la cuestión es ¿qué trascendencia tiene para un paciente realizar la estimación de la función pulmonar postoperatoria por los distintos métodos? La realidad es que disponemos de muy poca información sobre este asunto.

Si nos atenemos a nuestros resultados (Figuras 58-60), hay varias cuestiones que merece la pena comentar. De los 114 pacientes incluidos en nuestra cohorte de generación, muy pocos eran inoperables, puesto que los criterios de selección de nuestro estudio establecían la inclusión de enfermos admitidos para resección pulmonar por el Servicio de Cirugía Torácica de nuestro centro. Además, muchos de los pacientes del presente estudio tenían una función pulmonar normal. En concreto 58 pacientes (más de la mitad) poseían valores de FEV<sub>1</sub> y DLCO iguales o mayores al 80% de su valor de referencia, por lo que no requirieron posteriores evaluaciones en el algoritmo (aún cuando se calcularon sus valores ppo para el estudio). Aunque en la mayoría de estos enfermos era posible realizar una neumonectomía, la resección realizada finalmente fue una lobectomía para afectar menos a su situación clínica.

Pese a estas consideraciones, nuestros resultados muestran que la elección del método de estimación de la función pulmonar postoperatoria tiene consecuencias en la toma de decisiones de operabilidad. Así, mediante la estimación por segmentos, 1 de los 27 pacientes con un V'O<sub>2</sub>máx entre 40-75% o 10-20 ml/Kg/min sería considerado resecable, cuando por su función pulmonar postoperatoria real no lo sería (Figura 58). Por el contrario, con la gammagrafía de perfusión, 3 de estos 27 pacientes serían considerados irresecables, cuando según su función pulmonar postoperatoria medida, tolerarían la resección calculada (Figura 59). En contraste, la estimación

mediante la TC no origina errores de asignación. Es decir, según nuestros resultados, el recuento de segmentos induce un 4% de falsos positivos en la evaluación de tolerancia de operabilidad, mientras que la gammagrafía de perfusión origina un 11% de falsos negativos. En definitiva, el cálculo por segmentos infraestima el deterioro funcional sufrido después de la cirugía, mientras que la gammagrafía lo sobrestima, incluso en mayor magnitud. En contraste, la estimación mediante TC volumétrica proporciona la valoración más adecuada, sin una mala asignación de paciente alguno en el árbol de decisiones del algoritmo empleado.



## **2.5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

Nuestro estudio tiene diversas limitaciones y fortalezas, que consideramos necesario destacar.

Entre sus limitaciones, destaca que se trata de un estudio unicéntrico, en el que se analiza una muestra de pacientes intervenidos por un único equipo quirúrgico. No se analizó el impacto sobre la función pulmonar según el tipo de abordaje quirúrgico realizado, analizando conjuntamente a los pacientes intervenidos mediante toracotomía y por VATS. Esto merece ser mencionado ya que parece que los pacientes intervenidos por VATS podrían tolerar mayores grados de deterioro de la función pulmonar preoperatoria. En ellos, se cuestiona que valores de FEV<sub>1</sub>-ppo o DLCO-ppo  $\geq 40\%$  sean el punto de corte límite por debajo del cual no se considerarían aptos para la cirugía. Burt et al (248) compararon en 13.376 pacientes sometidos a lobectomías, las tasas de mortalidad y morbilidad en función del tipo de procedimiento quirúrgico realizado (VATS versus toracotomía abierta). Para valores de FEV<sub>1</sub>-ppo menores del 40%, en el grupo operado por VATS, las complicaciones postoperatorias y la tasa de mortalidad fue de 12,8% y 0,7%, respectivamente, mientras que en el grupo operado por cirugía abierta fueron de 21,9% y 4,8%. De igual modo, las tasas de morbilidad y mortalidad para valores de DLCO-ppo menores del 40% fueron 10,4% y 2% para VATS y 14,9% y 5,2% para cirugía abierta. Parece que la VATS disminuye el dolor y mejora la mecánica de la caja torácica en el postoperatorio, desarrollando menos complicaciones y respondiendo mejor a las que puedan surgir, lo que también se traduce en menor mortalidad (248). Además, la función pulmonar postoperatoria tras una intervención con VATS se preserva mejor en los primeros días postquirúrgicos que tras una toracotomía, lo cual es un determinante crítico de morbilidad y mortalidad

postoperatoria (249,250). Por tanto, parece que en pacientes con función pulmonar comprometida y valores de FEV<sub>1</sub>-ppo y DLCO-ppo inferiores al 40%, podría llevarse a cabo con relativa seguridad una lobectomía si es con técnicas mínimamente invasivas.

En tercer lugar, de forma arbitraria, aunque de acuerdo con buena parte de la literatura previa, se ha decidido realizar la evaluación de la función pulmonar postoperatoria a los 3-4 meses de la cirugía de resección pulmonar. Sin embargo, este periodo puede no resultar suficiente en todos los casos para determinar la función postoperatoria definitiva. De hecho, mientras que la pérdida de función pulmonar originada por la neumonectomía parece mantenerse estable en el tiempo, se ha descrito que algunos pacientes sometidos a lobectomía experimentan una ligera recuperación del FEV<sub>1</sub> y del VO<sub>2</sub>max entre los 3 y 6 meses después de la cirugía (245).

También es necesario considerar que sólo 6 de los 45 pacientes con limitación al flujo aéreo de nuestro estudio tenían una obstrucción grave. Por tanto, se debe tener precaución en la aplicación de las ecuaciones generadas a pacientes con EPOC muy grave, sobre todo con enfisema. Esto resulta particularmente importante por el denominado “efecto de reducción de volumen lobar”. Como ya se ha explicado, la resección pulmonar con fines oncológicos puede mejorar la función pulmonar postoperatoria y la disnea en pacientes con enfisema grave. En ellos se ha descrito una ligera pérdida o incluso una mejoría de la función pulmonar a los 3-6 meses después de una lobectomía (205–212). Debido a que se trata de un fenómeno descompresivo, que origina una mejoría de la mecánica respiratoria y la retracción elástica del pulmón, el impacto de la cirugía es menor del esperado en pacientes con EPOC que en sujetos sin EPOC (118).

Por último, la asignación de los volúmenes pulmonares a los distintos lóbulos realizada

mediante TC volumétrica se obtuvo según una distribución por tercios, que no corresponde exactamente a la estructura anatómica del pulmón. Se trata del mismo procedimiento que el empleado en la gammagrafía de perfusión y, en cualquier caso, los resultados en la estimación de la función pulmonar postoperatoria con esta técnica de imagen han resultado muy satisfactorios. No obstante, la posibilidad de definir los distintos lóbulos pulmonares a partir de la identificación de las cisuras en nuevas versiones del *software* de análisis volumétrico quizá permita aumentar todavía más su capacidad de estimación.

A su vez, creemos que diversas fortalezas de nuestro estudio también merecen ser consideradas. La selección de pacientes ha sido consecutiva, sobre la totalidad de enfermos remitidos al Servicio de Cirugía Torácica de nuestro centro, por lo que consideramos que se minimizan los sesgos de selección. En segundo lugar, nuestro estudio ha sido diseñado y realizado sobre un elevado tamaño muestral, que se consideró suficiente para alcanzar los objetivos propuestos. Además, la muestra de pacientes con función pulmonar alterada es representativa, como también lo son los tipos de resección realizados. En tercer término, se evalúan de forma integral todos los aspectos de la función pulmonar pre- y postoperatoria, considerando todos los parámetros funcionales implicados en el examen de operabilidad. Por otra parte, el estudio realiza una exhaustiva comparación de la utilidad de la TC volumétrica con respecto a los dos procedimientos convencionales más habituales, el recuento de segmentos y la gammagrafía de perfusión. En quinto lugar, el análisis de los resultados ha contemplado no sólo un análisis de correlación, sino también la determinación de coeficientes de correlación intraclase y concordancia, así como el impacto sobre la distribución de pacientes en un algoritmo de operabilidad. Aportamos la novedad de

generar ecuaciones de predicción específicas para cada parámetro, que permitirán una valoración más individualizada de los mismos y una mejor selección de los pacientes. Por último, las ecuaciones generadas han sido validadas en otra cohorte, lo que supone un aval para su validez externa.

En definitiva, nuestro estudio muestra que la TC volumétrica es un método muy fiable y preciso para predecir la función pulmonar postoperatoria en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de resección pulmonar. Esta técnica alcanza mejores cifras de correlación con los valores reales postoperatorios que los procedimientos clásicos (el recuento de segmentos o la gammagrafía de perfusión). Por tanto, y dado que la TC torácica se realiza de forma sistemática para el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón, un análisis con TC volumétrica podría proporcionar simultáneamente la información necesaria para la evaluación de la operabilidad. Su uso generalizado en la práctica clínica diaria ahorraría costes al sistema, radiación al paciente así como demoras diagnósticas y terapéuticas. Debido a su elevada precisión (que supera a la de los procedimientos clásicos) proponemos su consideración para ser incluida en la evaluación fisiológica preoperatoria del paciente con cáncer de pulmón.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. En pacientes sometidos a resección pulmonar por cáncer de pulmón, la estimación de los parámetros espirométricos, la capacidad de difusión y el consumo de oxígeno pico postoperatorios mediante tomografía computarizada volumétrica alcanza una mejor correlación con la función postoperatoria medida que las estimaciones realizadas por los procedimientos clásicos del recuento de segmentos resecaados o gammagrafía de perfusión.
2. Con cualquiera de los tres métodos evaluados, los coeficientes de correlación y la correlación intraclase son ligeramente superiores para la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo que para la capacidad de difusión de monóxido de carbono y mayores que para el consumo de oxígeno pico, reflejando una distinta repercusión de la resección pulmonar sobre la ventilación y el sistema circulatorio.
3. Los intervalos de concordancia entre los parámetros postoperatorios de función pulmonar estimados por el recuento de segmentos o por gammagrafía de perfusión son similares a los descritos en estudios previos y mucho más amplios que los obtenidos mediante tomografía computarizada volumétrica, lo que demuestra una mayor precisión de este último procedimiento en la estimación de la función pulmonar postoperatoria.
4. La diferencia en la capacidad de estimación de la función pulmonar postoperatoria de los distintos procedimientos evaluados tiene repercusiones sobre la toma de decisiones clínicas de operabilidad. Mientras que el recuento de segmentos

ocasiona un 4% de falsos positivos en la decisión de operabilidad y la gammagrafía un 11% de falsos negativos, la tomografía computarizada volumétrica clasifica adecuadamente a todos los pacientes, según su función postoperatoria medida.

5. Se han generado ecuaciones de predicción de la función postoperatoria específicas para cada parámetro con un muy elevado coeficiente de determinación. La inclusión en las mismas de distintas variables determinantes viene a confirmar que la resección pulmonar no tiene el mismo impacto sobre todas las facetas de la función ventilatoria o circulatoria.
6. La validación de las ecuaciones de predicción generadas en otra cohorte de pacientes supone una garantía adicional de su validez externa.
7. En definitiva, nuestro estudio muestra que la TC volumétrica es un método muy fiable y preciso para predecir la función pulmonar postoperatoria en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de resección pulmonar, y claramente superior a los procedimientos clásicos basados en el recuento de segmentos o en la gammagrafía de perfusión. Por tanto, y dado que la tomografía computarizada torácica se realiza de forma sistemática para el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón, un análisis volumétrico podría proporcionar simultáneamente la información necesaria para la evaluación de la operabilidad, ahorrando demoras diagnósticas y terapéuticas, radiación al paciente y costes al sistema sanitario.

1. In patients undergoing lung resection, estimation by volumetric computed tomography (CT) of postoperative spirometric parameters, diffusing capacity of carbon monoxide and maximal oxygen consumption achieves a better correlation with measured postoperative values than those predictions performed by conventional methods, such as the anatomic segments counting or the pulmonary scintigraphy.
2. For all methods analyzed in this study, the predicted forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume at 1 second (FEV<sub>1</sub>) reach a slightly higher correlation with measured postoperative values than the diffusing capacity and much greater than the peak oxygen uptake, reflecting a different effect of the lung resection on the ventilation and the circulatory system.
3. The limits of agreement of postoperative lung function parameters obtained by anatomic segments counting or pulmonary scintigraphy are similar to those reported in previous studies, and much more wider than those obtained by volumetric CT. This demonstrates the higher accuracy of this last technique to the estimation of postoperative lung function.
4. The differences in the ability to estimate the postoperative lung function among the several evaluated procedures have an impact on the clinical decision-making of operability. According to the measured postoperative function, segments counting causes a 4% of false positives and perfusion



scintigraphy originates an 11% of false negatives, while volumetric computed tomography adequately classifies all the patients.

5. We have developed specific equations to predict each lung function parameter, with very high coefficients of determination. The inclusion of different dependent variables in each of them confirms that lung resection does not have the same impact on all facets of ventilatory or circulatory function.
6. The validation of the set of predictive equations in other cohort of patients, implies an additional guaranty of their external validity.
7. Finally, our study shows that volumetric CT is a very reliable and accurate method to predict postoperative lung function in patients undergoing lung resection, achieving a better accuracy than conventionally used procedures, such as the anatomic segments counting or the perfusion scintigraphy. Thus, and given that CT is systematically performed in the diagnosis and staging of all patients with lung cancer suspicion, the volumetric analysis might simultaneously provide the required information for the operability assessment, avoiding delays in diagnosis and treatment, additional radiation to the patient and costs to the health care system.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30.
2. Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanaz E, Eberle A, Grimsrud TK, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: Results from the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015 Sep 5;51(15):2242–53.
3. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol.* 2010 Jan;5(1):29–33.
4. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Jun 2;96(11):826–34.
5. Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol.* 2005 May 10;23(14):3212–8.
6. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 61(4):212–36.
7. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Jul 21;91(14):1194–210.
8. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General.* Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.

9. De la Cruz CS, Tanoue LT MR. Lung cancer: epidemiology and carcinogenesis. In: T.W. Shields (Ed.) General thoracic surgery. 7th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009:1281–1298.
10. Alberg AJ, Brock M V, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e1S–29S.
11. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Proc Nutr Soc. 2008 Aug;67(3):253–6.
12. Yokota J, Shiraishi K, Kohno T. Genetic Basis for Susceptibility to Lung Cancer. Recent Progress and Future Directions. Adv Cancer Res. 2010;109:51–72.
13. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1367–80.
14. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011;6(2):244–85.
15. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. Cancer. 2014 Sep 15;120(18):2883–92.
16. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. J Thorac Oncol. 2015 Sep;10(9):1240–2.

17. Stallard J, Loberg A, Dunning J, Dark J. Is a sleeve lobectomy significantly better than a pneumonectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Nov;11(5):660–6.
18. Gopaldas RR, Bakaeen FG, Dao TK, Walsh GL, Swisher SG, Chu D. Video-Assisted Thoracoscopic Versus Open Thoracotomy Lobectomy in a Cohort of 13,619 Patients. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(5):1563–70.
19. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2553–62.
20. Paul S, Isaacs AJ, Treasure T, Altorki NK, Sedrakyan A. Long term survival with thoracoscopic versus open lobectomy: propensity matched comparative analysis using SEER-Medicare database. *BMJ*. 2014 Oct 2;349:g5575.
21. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Feb;139(2):366–78.
22. Qiao X, Tullgren O, Lax I, Sirzen F, Lewensohn R. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;41(1):1–11.
23. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg*. 2001;71:956–60.
24. Bao F, Ye P, Yang Y, Wang L, Zhang C, Lv X, et al. Segmentectomy or lobectomy for early stage lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2014 Jul

- 1;46(1):1–7.
25. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Oct 5;103(19):1452–60.
  26. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD002140.
  27. Villar Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, Molins López-Rodó L, Rodríguez Suárez PM, Sánchez de Cos Escuín J, et al. Executive summary of the SEPAR recommendations for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. *Arch Bronconeumol.* 2016 Jul;52(7):378–88.
  28. Azzoli CG, Baker S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6251–66.
  29. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Sep 7;101(36):13306–11.
  30. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004 Jun 4;304(5676):1497–500.
  31. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28;363(18):1693–703.

32. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2542–50.
33. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008 Oct 23;455(7216):1069–75.
34. Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, Hernandez B, Pugh TJ, Hodis E, et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell*. 2012 Sep 14;150(6):1107–20.
35. Sequist LV, Neal JW. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. In: UpToDate, Vora SR (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.
36. Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, et al. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 1;33(34):4106–11.
37. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12;341(7):476–84.
38. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):664–72.
39. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma:

- radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1994 Mar;14(2):429–46.
40. Sánchez González M. Lung cancer screening. *Radiologia*. 2014;56(5):385–9.
41. Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax*. 2003 Sep;58(9):784–9.
42. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1865–73.
43. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006 Oct 26;355(17):1763–71.
44. Schmidlin EJ, Sundaram B, Kazerooni EA. Computed tomography screening for lung cancer. *Radiol Clin North Am*. 2012;50(5):877–94.
45. Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J cancer*. 2007 Feb 15;120(4):868–74.
46. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al; National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395–409.
47. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer. *JAMA*. 2012;307(22):2418–29.



48. Fintelmann FJ, Bernheim A, Digumarthy SR, Lennes IT, Kalra MK, Gilman MD, et al. The 10 Pillars of Lung Cancer Screening: Rationale and Logistics of a Lung Cancer Screening Program. *RadioGraphics*. 2015;35(7):1893–908.
49. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jul;144(1):33–8.
50. Kazerooni EA, Austin JHM, Black WC, Dyer DS, Hazelton TR, Leung AN, et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). *J Thorac Imaging*. 2014 Sep;29(5):310–6.
51. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e93S–e120S.
52. Munden RF, Swisher SS, Stevens CW, Stewart DJ. Imaging of the patient with non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2005 Dec;237(3):803–18.
53. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2013 Jan;266(1):304–17.
54. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT

- Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017 Jul;284(1):228–43.
55. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):108S–130S.
56. de Castro J, Cobo M, Isla D, Puente J, Reguart N, Cabeza B, et al. Recommendations for radiological diagnosis and assessment of treatment response in lung cancer: a national consensus statement by the Spanish Society of Medical Radiology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2015 Jan;17(1):11–23.
57. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e142S–e165S.
58. Alonso Fernandez A, Garcia Rio F, Mayoralas Alises S, Sanchez Fraga S, Mediano San Andres O, Villamor Leon J. Utilidad de la citología de esputo inducido en el estudio de masas centrales en ancianos. *Rev Clin Esp*. 2001 Aug;201(8):444–7.
59. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs Endosonography for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer: A Randomized Trial. *JAMA*. 2010 Nov 24;304(20):2245–52.
60. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009 May;45(8):1389–96.
61. Pérez Dueñas V, Torres Sánchez I, García Río F, Valbuena Durán E, Vicandi Plaza

- B, Viguer García-Moreno JM. Utilidad de la PAAF guiada por TC en el diagnóstico de lesiones mediastínicas. Arch Bronconeumol. 2010 May;46(5):223–9.
62. García Río F, Gómez Mendieta MA, Pino García JM, Villamor León J. [The diagnostic reliability of transthoracic fine needle aspiration in primary bronchogenic carcinoma]. Med Clin (Barc). 1997 Nov 1;109(15):608–9.
63. García Río F, Díaz Lobato S, Pino JM, Atienza M, Viguer JM, Villasante C, et al. Value of CT-guided fine needle aspiration in solitary pulmonary nodules with negative fiberoptic bronchoscopy. Acta Radiol. 1994 Sep;35(5):478–80.
64. García-Río F, Pino JM, Terreros-Caro JG, Prados C, Villamor J. Pneumothorax risk prediction in lung needle biopsy by pulmonary function tests. Chest. 1997 Apr;111(4):1141–2.
65. García-Río F, Pino JM, Casadevall J, Gómez L, Atienza JM, Díaz-Lobato S, et al. Use of spirometry to predict risk of pneumothorax in CT-guided needle biopsy of the lung. J Comput Assist Tomogr. 20(1):20–3.
66. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. Chest. 2009;136(1):260–71.
67. Nair A, Klusmann MJ, Jogeesvaran KH, Grubnic S, Green SJ, Vlahos I. Revisions to the TNM staging of non-small cell lung cancer: rationale, clinicoradiologic implications, and persistent limitations. Radiographics. 31(1):215–38.
68. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017 Jan;151(1):193–203.
69. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R, et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2011 Sep;47(9):454–65.

70. Ambrosini V, Nicolini S, Caroli P, Nanni C, Massaro A, Marzola MC, et al. PET/CT imaging in different types of lung cancer: an overview. *Eur J Radiol.* 2012 May;81(5):988–1001.
71. Kligerman S, Digumarthy S. Staging of non-small cell lung cancer using integrated PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Nov;193(5):1203–11.
72. Erasmus JJ, Sabloff BS. CT, positron emission tomography, and MRI in staging lung cancer. *Clin Chest Med.* 2008;29(1):39–57.
73. Pauls S, Schmidt SA, Juchems MS, Klass O, Luster M, Reske SN, et al. Diffusion-weighted MR imaging in comparison to integrated [ <sup>18</sup>F]-FDG PET/CT for N-staging in patients with lung cancer. *Eur J Radiol.* 2012;81(1):178–82.
74. Baysal T, Mutlu DY, Yologlu S. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiation of postobstructive consolidation from central lung carcinoma. *Magn Reson Imaging.* 2009;27(10):1447–54.
75. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McCloud TC. State of the art: response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology.* 2014;271(1):6–27.
76. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981 Jan 1;47(1):207–14.
77. World Health Organisation. WHO handbook for reporting results of cancer treatment: off-set publication no.48. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 1979.
78. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.

79. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Aug;195(2):281–9.
80. Crabb SJ, Patsios D, Sauerbrei E, Ellis PM, Arnold A, Goss G, et al. Tumor cavitation: impact on objective response evaluation in trials of angiogenesis inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):404–10.
81. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1753–9.
82. Lee HY, Lee KS, Hwang HS, Lee JW, Ahn MJ, Park K, et al. Molecularly targeted therapy using bevacizumab for non-small cell lung cancer: a pilot study for the new CT response criteria. *Korean J Radiol*. 11(6):618–26.
83. Nishino M, Guo M, Jackman DM, DiPiro PJ, Yap JT, Ho TK, et al. CT tumor volume measurement in advanced non-small-cell lung cancer: Performance characteristics of an emerging clinical tool. *Acad Radiol*. 2011;18(1):54–62.
84. Mozley PD, Bendtsen C, Zhao B, Schwartz LH, Thorn M, Rong Y, et al. Measurement of tumor volumes improves RECIST-based response assessments in advanced lung cancer. *Transl Oncol*. 2012 Feb;5(1):19–25.
85. Hayes SA, Pietanza MC, O’Driscoll D, Zheng J, Moskowitz CS, Kris MG, et al. Comparison of CT volumetric measurement with RECIST response in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2016;85(3):524–33.
86. Zhao B, Oxnard GR, Moskowitz CS, Kris MG, Pao W, Guo P, et al. A pilot study of

- volume measurement as a method of tumor response evaluation to aid biomarker development. *Clin Cancer Res.* 2010 Sep 15;16(18):4647–53.
87. Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, van der Weide H, Hochstenbag M, Bootsma G, Geraedts W, et al. Tumor volume combined with number of positive lymph node stations is a more important prognostic factor than TNM stage for survival of non-small-cell lung cancer patients treated with (chemo)radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1039–44.
88. Alexander BM, Othus M, Caglar HB, Allen AM. Tumor volume is a prognostic factor in non-small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(5):1381–7.
89. Kozak MM, Murphy JD, Schipper ML, Donington JS, Zhou L, Whyte RI, et al. Tumor volume as a potential imaging-based risk-stratification factor in trimodality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(5):920–6.
90. Ng QS, Goh V. Angiogenesis in non-small cell lung cancer: imaging with perfusion computed tomography. *J Thorac Imaging.* 2010 May;25(2):142–50.
91. Tacelli N, Santangelo T, Scherpereel A, Duhamel A, Deken V, Klotz E, et al. Perfusion CT allows prediction of therapy response in non-small cell lung cancer treated with conventional and anti-angiogenic chemotherapy. *Eur Radiol.* 2013 Aug 4;23(8):2127–36.
92. Wang J, Wu N, Cham MD, Song Y. Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Oct;193(4):1090–6.
93. Lind JS, Meijerink MR, Dingemans AM, van Kuijk C, Ollers MC, de Ruyscher D, et

- 
- al. Dynamic contrast-enhanced CT in patients treated with sorafenib and erlotinib for non-small cell lung cancer: a new method of monitoring treatment? *Eur Radiol.* 2010 Dec;20(12):2890–8.
94. Fraioli F, Anzidei M, Zaccagna F, Mennini ML, Serra G, Gori B, et al. Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with conventional and antiangiogenetic chemotherapy: initial experience. *Radiology.* 2011 May;259(2):574–82.
95. Miles KA, Lee TY, Goh V, Klotz E, Cuenod C, Bisdas S, et al. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol.* 2012 Jul;22(7):1430–41.
96. Goh V, Halligan S, Bartram CI. Quantitative tumor perfusion assessment with multidetector CT: are measurements from two commercial software packages interchangeable? *Radiology.* 2007 Mar;242(3):777–82.
97. Delgado Sánchez-Gracián C, Martínez Rodríguez C, Trinidad López C. Dual-energy computed tomography: what is it useful for? *Radiologia.* 2013;55(4):346–52.
98. Lu GM, Zhao Y, Zhang LJ, Schoepf UJ. Dual-energy CT of the lung. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Nov;199(5 Suppl):S40-53.
99. Choyke PL, Dwyer AJ, Knopp MV. Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2003 May; 17(5): 509–20.
100. Mak RH, Digumarthy SR, Muzikansky A, Engelman JA, Shepard JA, Choi NC, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer.

- Oncologist. 2011;16(3):319–26.
101. Park EA, Lee HJ, Kim YT, Kang CH, Kang KW, Jeon YK, et al. EGFR gene copy number in adenocarcinoma of the lung by FISH analysis: Investigation of significantly related factors on CT, FDG-PET, and histopathology. *Lung Cancer*. 2009;64(2):179–86.
  102. Hicks RJ. Role of 18F-FDG PET in assessment of response in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:31S–42S.
  103. Graham MM, Badawi RD, Wahl RL. Variations in PET/CT methodology for oncologic imaging at U.S. academic medical centers: an imaging response assessment team survey. *J Nucl Med*. 2011 Feb;52(2):311–7.
  104. Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW, Quon A, Hara W, Maxim PG, et al. Metabolic Tumor Burden Predicts for Disease Progression and Death in Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2):328–33.
  105. Liao S, Penney BC, Zhang H, Suzuki K, Pu Y. Prognostic Value of the Quantitative Metabolic Volumetric Measurement on 18F-FDG PET/CT in Stage IV Nonsurgical Small-cell Lung Cancer. *Acad Radiol*. 2012;19(1):69–77.
  106. Mankoff DA, Eary JF, Link JM, Muzi M, Rajendran JG, Spence AM, et al. Tumor-specific positron emission tomography imaging in patients: [18F] fluorodeoxyglucose and beyond. *Clin Cancer Res*. 2007 Jun 15;13(12):3460–9.
  107. Memon AA, Weber B, Winterdahl M, Jakobsen S, Meldgaard P, Madsen HH, et al. PET imaging of patients with non-small cell lung cancer employing an EGF receptor targeting drug as tracer. *Br J Cancer*. 2011 Dec 6;105(12):1850–5.
  108. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery



- and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17–41.
109. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010 Oct;65 (Suppl 3):iii1-27.
110. Varela-Simó G, Barberà-Mir JA, Cordovilla-Pérez R, Duque-Medina JL, López-Encuentra A, Puente-Maestu L.; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. [Guidelines for the evaluation of surgical risk in bronchogenic carcinoma]. *Arch Bronconeumol*. 2005 Dec;41(12):686–97.
111. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(9):1049–59.
112. Xu YP, Li B, Xu XL, Mao WM. Is There a Survival Benefit in Patients With Stage IIIA (N2) Non-small Cell Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy and/or Radiotherapy Prior to Surgical Resection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(23):e879.
113. Bott MJ, Patel AP, Crabtree TD, Morgensztern D, Robinson CG, Colditz GA, et al. Role for Surgical Resection in the Multidisciplinary Treatment of Stage IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(6):1921–8.
114. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report. *Arch Bronconeumol*. 2001;37(11):495–503.

115. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Nov;30(5):787–92.
116. Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J, Halgren LA, Wigle DA, Allen MS, et al. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(2):445–8.
117. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. ACC/ AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2007;116(17):418–99.
118. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e166S–e190S.
119. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug 1;26(2):319–38.
120. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013 Sep;49(9):388–401.
121. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, Burfeind WR Jr, Harpole DH, D’Amico TA, et al. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after

- 
- thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2010 Apr;89(4):1044–51.
122. Ferguson MK, Siddique J, Karrison T. Modeling major lung resection outcomes using classification trees and multiple imputation techniques. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Nov;34(5):1085–9.
123. Wyser C, Stulz P, Solèr M, Tamm M, Müller-Brand J, Habicht J, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 May;159(5 Pt 1):1450–6.
124. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005 Oct; 26(4):720–35.
125. Santini M, Fiorello A, Vicidomini G, Di Crescenzo VG, Laperuta P. Role of diffusing capacity in predicting complications after lung resection for cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Sep;55(6):391–4.
126. Brunelli A, Refai MA, Salati M, Sabbatini A, Morgan-Hughes NJ, Rocco G. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: Evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2006 Apr;29(4):567–70.
127. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jan 15;167(2):211–77.
128. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, Stulz P, Grädel E, Skarvan K, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 May;151(5):1472–80.
129. Win T, Jackson A, Sharples L, Groves AM, Wells FC, Ritchie AJ, et al.

- Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest*. 2005;127(4):1159–65.
130. Brunelli A, Xiumé F, Refai M, Salati M, Di Nunzio L, Pompili C, et al. Peak oxygen consumption measured during the stair-climbing test in lung resection candidates. *Respiration*. 2010;80(3):207–11.
131. Brunelli A, Pompili C, Salati M. Low-technology exercise test in the preoperative evaluation of lung resection candidates. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2010 Jun;73(2):72–8.
132. García-Río F. The Stair-climbing Test. The Quest for Much-needed Simplicity. *Arch Bronconeumol*. 2015 Jun;51(6):259–60.
133. Benzo RP, Sciruba FC. Oxygen consumption, shuttle walking test and the evaluation of lung resection. *Respiration*. 2010;80(1):19–23.
134. British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*. 2001 Feb;56(2):89–108.
135. Win T, Jackson A, Groves AM, Sharples LD, Charman SC, Laroche CM. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax*. 2006 Jan;61(1):57–60.
136. Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, Putnam JB, Ali MK, Roth JA. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest*. 1992;101(2):356–61.
137. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J*. 1998 Jan;11(1):198–212.
138. Ninan M, Sommers KE, Landreneau RJ, Weyant RJ, Tobias J, Luketich JD, et al.

- Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(2):328–33.
139. Varela G, Cordovilla R, Jiménez MF, Novoa N. Utility of standardized exercise oximetry to predict cardiopulmonary morbidity after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Mar;19(3):351–4.
140. Alvarez Ruiz S, Goñi Gironés E, Rodeño Ortiz E, Añorbe Ortiz E. Medicina nuclear en la práctica clínica. In: Soriano Castrejon A, Martin Comin J, García Vicente AM., editores. *Medicina Nuclear en la Práctica Clínica.* 2a ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2012. p. 381–407.
141. Giordano A, Calcagni ML, Meduri G, Valente S, Galli G. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postlobectomy residual pulmonary function. *Chest.* 1997 Jun;111(6):1542–7.
142. Win T, Laroche CM, Groves AM, White C, Wells FC, Ritchie AJ, et al. Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(4):1215–8.
143. Corris PA, Ellis DA, Hawkins T, Gibson GJ. Use of radionuclide scanning in the preoperative estimation of pulmonary function after pneumonectomy. *Thorax.* 1987 Apr;42(4):285–91.
144. Olsen GN, Block AJ, Tobias JA. Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest.* 1974;66(1):13–6.
145. Cordiner A, De Carlo F, De Gennaro R, Pau F, Flore F. Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic surgery for bronchial carcinoma.

- Angiology. 1991 Dec;42(12):985–9.
146. Win T, Tasker AD, Groves AM, White C, Ritchie AJ, Wells FC, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing pneumonectomy. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Nov;187(5):1260–5.
147. Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, Lanza LA, Peterson MW. Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. *Chest.* 1995;108(1):68–72.
148. Bins MC, Wever AM, Pauwels EK, van der Velde EA. Krypton-81m ventilation studies as a parameter for lung capacity after lobectomy. *Eur J Nucl Med.* 1984;9(7):312–5.
149. Williams AJ, Cayton RM, Harding LK, Mostafa AB, Matthews HR. Quantitative lung scintigrams and lung function in the selection of patients for pneumonectomy. *Br J Dis Chest.* 1984 Apr;78(2):105–12.
150. Bria WF, Kanarek DJ, Kazemi H. Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic operations. Value of ventilation-perfusion scanning. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 Aug;86(2):186–92.
151. Boysen PG, Harris JO, Block AJ, Olsen GN. Prospective evaluation for pneumonectomy using perfusion scanning. Follow-up beyond one year. *Chest.* 1981;80(2):163–6.
152. Boysen PG, Block AJ, Olsen GN, Moulder PV, Harris JO, Rawitscher RE. Prospective evaluation for pneumonectomy using the (99m)technetium quantitative perfusion lung scan. *Chest.* 1977 Oct;72(4):422–5.
153. Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, Barter CE. Preoperative risk evaluation for lung

- cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Oct;150(4):947–55.
154. Beccaria M, Corsico A, Fulgoni P, Zoia MC, Casali L, Orlandoni G, et al. Lung cancer resection: the prediction of postsurgical outcomes should include long-term functional results. *Chest.* 2001 Jul;120(1):37–42.
155. Nakahara K, Monden Y, Ohno K, Miyoshi S, Maeda H, Kawashima Y. A method for predicting postoperative lung function and its relation to postoperative complications in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1985 Mar;39(3):260–5.
156. Bolliger, Chris T, Gückel C, Engel H, Stöhr S, Wyser CP, et al. Prediction of functional reserves after lung resection: comparison between quantitative computed tomography, scintigraphy, and anatomy. *Respiration.* 2002;69(6):482–9.
157. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, DeCamp MM, Sugarbaker DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest.* 1994 Mar;105(3):753–9.
158. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Matsumoto S, Yoshimura M, et al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Aug;189(2):400–8.
159. Hirose Y, Imaeda T, Doi H, Kokubo M, Sakai S, Hirose H. Lung perfusion SPECT in predicting postoperative pulmonary function in lung cancer. *Ann Nucl Med.* 1993 May;7(2):123–6.
160. Hosokawa N, Tanabe M, Satoh K, Takashima H, Ohkawa M, Maeda M, et al.

- [Prediction of postoperative pulmonary function using  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA perfusion lung SPECT]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1995 May;55(6):414–22.
161. Piai, D B, Quagliatto RJ, Toro I, Cunha Neto C, Etchbehere E, et al. The use of SPECT in preoperative assessment of patients with lung cancer. *Eur Respir J*. 2004 Aug;24(2):258–62.
162. Suga K, Kawakami Y, Zaki M, Yamashita T, Shimizu K, Matsunaga N. Clinical utility of co-registered respiratory-gated(  $^{99m}\text{Tc}$ -Technegas/MAA SPECT-CT images in the assessment of regional lung functional impairment in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Sep;31(9):1280–90.
163. Ohno Y, Koyama H, Takenaka D, Nogami M, Kotani Y, Nishimura Y, et al. Coregistered ventilation and perfusion SPECT using krypton-81m and Tc-99m-labeled macroaggregated albumin with multislice CT utility for prediction of postoperative lung function in non-small cell lung cancer patients. *Acad Radiol*. 2007 Jul;14(7):830–8.
164. Yoshimoto K, Nomori H, Mori T, Kobayashi H, Ohba Y, Shibata H, et al. Prediction of pulmonary function after lung lobectomy by subsegments counting, computed tomography, single photon emission computed tomography and computed tomography: a comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Mar;35(3):408–13.
165. Takenaka D, Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Onishi Y, Matsumoto K, et al. Co-registered perfusion SPECT/CT: utility for prediction of improved postoperative outcome in lung volume reduction surgery candidates. *Eur J Radiol*. 2010 Jun;74(3):465–72.
166. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Onishi Y, Matsumoto K, et al. State-



- of-the-art radiological techniques improve the assessment of postoperative lung function in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol.* 2011 Jan;77(1):97–104.
167. Hatabu H, Gaa J, Kim D, Li W, Prasad PV, Edelman RR. Pulmonary perfusion: qualitative assessment with dynamic contrast-enhanced MRI using ultra-short TE and inversion recovery turbo FLASH. *Magn Reson Med.* 1996 Oct;36(4):503–8.
168. Hatabu H, Tadamura E, Levin DL, Chen Q, Li W, Kim D, et al. Quantitative assessment of pulmonary perfusion with dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med.* 1999 Dec;42(6):1033–8.
169. Levin DL, Chen Q, Zhang M, Edelman RR, Hatabu H. Evaluation of regional pulmonary perfusion using ultrafast magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 2001 Jul;46(1):166–71.
170. Iwasawa T, Saito K, Ogawa N, Ishiwa N, Kurihara H. Prediction of postoperative pulmonary function using perfusion magnetic resonance imaging of the lung. *J Magn Reson Imaging.* 2002 Jun;15(6):685–92.
171. Fink C, Puderbach M, Bock M, Lodemann KP, Zuna I, Schmähel A, et al. Regional lung perfusion: assessment with partially parallel three-dimensional MR imaging. *Radiology.* 2004 Apr;231(1):175–84.
172. Ohno Y, Hatabu H, Higashino T, Takenaka D, Watanabe H, Nishimura Y, et al. Dynamic perfusion MRI versus perfusion scintigraphy: prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Jan;182(1):73–8.
173. Yigla M, Gat M, Meyer JJ, Friedman PJ, Maher TM, Madison JM. Vibration

- response imaging technology in healthy subjects. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Sep;191(3):845–52.
174. Jimenez U, Marina N, de Santamaria EL, Pac JJ, Galdiz JB. Evaluation of the utility of vibration response imaging device and Operation Planning Software in the assessment of patients before lung resection surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 May;37(5):1185–90.
175. Marina N, Rodriguez-Trigo G, Jimenez U, Morales B, Lopez de Santa Maria E, Pijoan JI, et al. Vibration response imaging versus perfusion scan in lung cancer surgery evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(2):816–21.
176. Detterbeck F, Gat M, Miller D, Force S, Chin C, Fernando H, et al. A new method to predict postoperative lung function: quantitative breath sound measurements. *Ann Thorac Surg.* 2013 Mar;95(3):968–75.
177. Westhoff M, Herth F, Albert M, Dienemann H, Eberhardt R. A new method to predict values for postoperative lung function and surgical risk of lung resection by quantitative breath sound measurements. *Am J Clin Oncol.* 2013 Jun;36(3):273–8.
178. Morice RC, Jimenez CA, Eapen GA, Mehran RJ, Keus L, Ost D. Using quantitative breath sound measurements to predict lung function following resection. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5(1):81.
179. Kong X, Sheng HX, Lu GM, Meinel FG, Dyer KT, Schoepf UJ, et al. Xenon-enhanced dual-energy CT lung ventilation imaging: techniques and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Feb;202(2):309–17.
180. Johnson TR, Krauss B, Sedlmair M, Grasruck M, Bruder H, Morhard D, et al. Material differentiation by dual energy CT: Initial experience. *Eur Radiol.* 2007

- Jun;17(6):1510–7.
181. Chae EJ, Seo JB, Goo HW, Kim N, Song K-S, Lee S Do, et al. Xenon ventilation CT with a dual-energy technique of dual-source CT: initial experience. *Radiology*. 2008 Aug;248(2):615–24.
  182. Yanagita H, Honda N, Nakayama M, Watanabe W, Shimizu Y, Osada H, et al. Prediction of postoperative pulmonary function: preliminary comparison of single-breath dual-energy xenon CT with three conventional methods. *Jpn J Radiol*. 2013 Jun;31(6):377–85.
  183. Chae EJ, Kim N, Seo JB, Park JY, Song JW, Lee HJ, et al. Prediction of postoperative lung function in patients undergoing lung resection: dual-energy perfusion computed tomography versus perfusion scintigraphy. *Invest Radiol*. 2013 Aug;48(8):622–7.
  184. Wu MT, Chang JM, Chiang AA, Lu JY, Hsu HK, Hsu WH, et al. Use of quantitative CT to predict postoperative lung function in patients with lung cancer. *Radiology*. 1994;191(1):257–62.
  185. Sverzellati N, Chetta A, Calabro E, Carbognani P, Internullo E, Olivieri D, et al. Reliability of quantitative computed tomography to predict postoperative lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease having a lobectomy. *J Comput Assist Tomogr*. 2005 Nov-Dec; 29(6):819–24.
  186. Wu MT, Pan HB, Chiang AA, Hsu HK, Chang HC, Peng NJ, et al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(3):667–72.
  187. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General

- considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005 Jul 1;26(1):153–61.
188. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005 Nov 1;26(5):948–68.
189. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir journal.* 1993 Mar;6 Suppl 16:5–40.
190. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault J-C. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur Respir J.* 1993 Mar 1;6 Suppl 16:41–52.
191. Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis.* 1985 May;131(5):700–8.
192. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the Revised Cardiac Risk Index in Lung Resection Candidates. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jul;90(1):199–203.
193. Varela G. Evaluación funcional previa a la resección pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2009 Dec;45(12):575–6.
194. Treasure T. Videothoroscopic resection for lung cancer: moving towards a “standard of care.” *J Thorac Dis.* 2016 Aug;8(8):E772–4.
195. Treasure T. Randomized controlled trials are needed to test videothoracoscopy versus thoracotomy for lung cancer lobectomy. *Future Oncol.* 2016 Dec;12(23s):19–22.
196. Martin-Ucar AE, Fareed KR, Nakas A, Vaughan P, Edwards JG, Waller DA. Is the

- initial feasibility of lobectomy for stage I non-small cell lung cancer in severe heterogeneous emphysema justified by long-term survival? *Thorax*. 2007 Jul 27;62(7):577–80.
197. Ferguson MK, Watson S, Johnson E, Vigneswaran WT. Predicted postoperative lung function is associated with all-cause long-term mortality after major lung resection for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Apr 1;45(4):660–4.
198. Iwasaki A, Shirakusa T, Enatsu S, Maekawa S, Yoshida Y, Yoshinaga Y. Surgical Treatment for Lung Cancer with COPD Based on the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jun;53(3):162–7.
199. Koizumi K, Haraguchi S, Hirata T, Hirai K, Mikami I, Okada D, et al. Surgical treatment for lung cancer patients with poor pulmonary function. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Apr;11(2):87–92.
200. Licker MJ, Widikker I, Robert J, Frey JG, Spiliopoulos A, Ellenberger C, et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg*. 2006 May;81(5):1830–7.
201. Magdeleinat P, Seguin A, Alifano M, Boubia S, Regnard JF. Early and long-term results of lung resection for non-small-cell lung cancer in patients with severe ventilatory impairment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Jun;27(6):1099–105.
202. Garzon JC, Ng CS, Sihoe AD, Manlulu AV, Wong RH, Lee TW, et al. Video-assisted thoracic surgery pulmonary resection for lung cancer in patients with poor lung function. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jun;81(6):1996–2003.
203. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Sabbatini A, Xiumé F, Fianchini A.

- Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thorac Surg.* 2002 Oct;74(4):999–1003.
204. Linden PA, Bueno R, Colson YL, Jaklitsch MT, Lukanich J, Mentzer S, et al. Lung Resection in Patients With Preoperative FEV1 < 35% Predicted. *Chest.* 2005 Jun;127(6):1984–90.
205. Sekine Y, Iwata T, Chiyo M, Yasufuku K, Motohashi S, Yoshida S, et al. Minimal alteration of pulmonary function after lobectomy in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg.* 2003 Aug;76(2):356–61; discussion 362.
206. Brunelli A, Xiumé F, Refai M, Salati M, Marasco R, Sciarra V, et al. Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection: a prospective follow-up analysis. *Chest.* 2007 Jan;131(1):141–7.
207. Edwards JG, Duthie DJ, Waller DA. Lobar volume reduction surgery: a method of increasing the lung cancer resection rate in patients with emphysema. *Thorax.* 2001 Oct;56(10):791–5.
208. Carretta A, Zannini P, Puglisi A, Chiesa G, Vanzulli A, Bianchi A, et al. Improvement of pulmonary function after lobectomy for non-small cell lung cancer in emphysematous patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 May;15(5):602–7.
209. Korst RJ, Ginsberg RJ, Ailawadi M, Bains MS, Downey RJ, Rusch VW, et al. Lobectomy improves ventilatory function in selected patients with severe COPD. *Ann Thorac Surg.* 1998 Sep;66(3):898–902.
210. Santambrogio L, Nosotti M, Baisi A, Ronzoni G, Bellaviti N, Rosso L. Pulmonary lobectomy for lung cancer: a prospective study to compare patients with forced

- expiratory volume in 1 s more or less than 80% of predicted. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Oct;20(4):684–7.
211. Baldi S, Ruffini E, Harari S, Roviato GC, Nosotti M, Bellaviti N, et al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Dec;130(6):1616–22.
212. Brunelli A, Refai M, Salati M, Xiumé F, Sabbatini A. Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different postoperative periods. *Ann Thorac Surg.* 2007 Mar;83(3):1134–9.
213. Brunelli A, Sabbatini A, Xiume' F, Al Refai M, Borri A, Salati M, et al. A model to predict the decline of the forced expiratory volume in one second and the carbon monoxide lung diffusion capacity early after major lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005 Feb 7;4(1):61–5.
214. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988 Dec;96(6):894–900.
215. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, et al. Preoperative Assessment as a Predictor of Mortality and Morbidity after Lung Resection. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Apr;139(4):902–10.
216. Cerfolio RJ, Bryant AS. Different Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide as Predictors of Respiratory Morbidity. *Ann Thorac Surg.* 2009 Aug;88(2):405–11.
217. Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Feb;109(2):275-81; discussion 281-3.

218. Liptay MJ, Basu S, Hoaglin MC, Freedman N, Faber LP, Warren WH, et al. Diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) is an independent prognostic factor for long-term survival after curative lung resection for cancer. *J Surg Oncol*. 2009 Dec 15;100(8):703–7.
219. Ferguson MK, Dignam JJ, Siddique J, Vigneswaran WT, Celauro AD. Diffusing capacity predicts long-term survival after lung resection for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 May 1;41(5):e81-6.
220. Handy JR, Asaph JW, Skokan L, Reed CE, Koh S, Brooks G, et al. What happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of life before and after surgery. *Chest*. 2002 Jul;122(1):21–30.
221. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2008 Apr;85(4):1158-64; discussion 1164-5.
222. Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Solèr M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest*. 1995 Aug;108(2):341–8.
223. Richter Larsen K, Svendsen UG, Milman N, Brenøe J, Petersen BN. Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J*. 1997 Jul;10(7):1559–65.
224. Smith TP, Kinasewitz GT, Tucker WY, Spillers WP, George RB. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis*. 1984 May;129(5):730–4.
225. Puente Maestu L, Rodríguez Hermosa JL, Ruiz de Oña JM, Santa-Cruz Seminiani



- A, de Lucas Ramos P, Garcia de Pedro J, et al. Valor de la estimación de la captación de oxígeno máxima postoperatoria en la predicción de insuficiencia cardiorrespiratoria en el postoperatorio inmediato de cirugía de tórax. Arch Bronconeumol. 1998 Mar;34(3):127–32.
226. Colman NC, Schraufnagel DE, Rivington RN, Pardy RL. Exercise testing in evaluation of patients for lung resection. Am Rev Respir Dis. 1982 May;125(5):604–6.
227. Boysen PG, Clark CA, Block AJ. Graded exercise testing and postthoracotomy complications. J Cardiothorac Anesth. 1990 Feb;4(1):68–72.
228. Ribas J, Díaz O, Barberà JA, Mateu M, Canalís E, Jover L, et al. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. Eur Respir J. 1998 Dec;12(6):1429–35.
229. Bolliger CT, Solèr M, Stulz P, Grädel E, Müller-Brand J, Elsasser S, et al. Evaluation of high-risk lung resection candidates: pulmonary haemodynamics versus exercise testing. A series of five patients. Respiration. 1994;61(4):181–6.
230. Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, Eastridge CE, Weiman DS. Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. Ann Thorac Surg. 1996 May;61(5):1494–500.
231. Walsh GL, Morice RC, Putnam JB, Nesbitt JC, McMurtrey MJ, Ryan MB, et al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. Ann Thorac Surg. 1994 Sep;58(3):704–10; discussion 711.
232. Caglar M, Kara M, Aksoy T, Kiratli PO, Karabulut E, Dogan R. Is the predicted postoperative FEV1 estimated by planar lung perfusion scintigraphy accurate in patients undergoing pulmonary resection? Comparison of two processing

- methods. *Ann Nucl Med*. 2010 Jul 9;24(6):447–53.
233. Endoh H, Tanaka S, Yajima T, Ito T, Tajima K, Mogi A, et al. Pulmonary function after pulmonary resection by posterior thoracotomy, anterior thoracotomy or video-assisted surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2010 May;37(5):1209–14.
234. Lipscomb DJ, Pride NB. Ventilation and perfusion scans in the preoperative assessment of bronchial carcinoma. *Thorax*. 1977 Dec;32(6):720–5.
235. Wernly JA, DeMeester TR, Kirchner PT, Myerowitz PD, Oxford DE, Golomb HM. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980 Oct;80(4):535–43.
236. Ellis DA, Hawkins T, Gibson GJ, Nariman S. Role of lung scanning in assessing the resectability of bronchial carcinoma. *Thorax*. 1983 Apr;38(4):261–6.
237. Wang JS, Abboud RT, Wang LM. Effect of Lung Resection on Exercise Capacity and on Carbon Monoxide Diffusing Capacity During Exercise. *Chest*. 2006 Apr;129(4):863–72.
238. Le Roux PY, Leong TL, Barnett SA, Hicks RJ, Callahan J, Eu P, et al. Gallium-68 perfusion positron emission tomography/computed tomography to assess pulmonary function in lung cancer patients undergoing surgery. *Cancer Imaging*. 2016 Aug 20;16(1):24.
239. Guerrero T, Sanders K, Noyola-Martinez J, Castillo E, Zhang Y, Tapia R, et al. Quantification of regional ventilation from treatment planning CT. *Int J Radiat Oncol*. 2005 Jul 1;62(3):630–4.
240. Eslick EM, Bailey DL, Harris B, Kipritidis J, Stevens M, Li BT, et al. Measurement of preoperative lobar lung function with computed tomography ventilation

- imaging: progress towards rapid stratification of lung cancer lobectomy patients with abnormal lung function. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2016 Apr;49(4):1075–82.
241. Rietzel E, Pan T, Chen GT. Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med Phys.* 2005 Mar 16;32(4):874–89.
242. Guerrero T, Sanders K, Castillo E, Zhang Y, Bidaut L, Pan T, et al. Dynamic ventilation imaging from four-dimensional computed tomography. *Phys Med Biol.* 2006 Feb 21;51(4):777–91.
243. Vinogradskiy Y, Jackson M, Schubert L, Jones B, Castillo R, Castillo E, et al. Assessing the use of 4DCT-ventilation in pre-operative surgical lung cancer evaluation. *Med Phys.* 2017 Jan;44(1):200–8.
244. R. Larsen K, Svendsen UG, Milman N, Brenøe J, Petersen BN. Cardiopulmonary function at rest and during exercise after resection for bronchial carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 1997 Oct;64(4):960–4.
245. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, Stulz P, Tamm M, Wyser C, et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J.* 1996 Mar;9(3):415–21.
246. Sawabata N, Nagayasu T, Kadota Y, Goto T, Horio H, Mori T, et al. Risk assessment of lung resection for lung cancer according to pulmonary function: republication of systematic review and proposals by guideline committee of the Japanese association for chest surgery 2014. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Jan 27;63(1):14–21.
247. Puente-Maestú L, Villar F, González-Casurrán G, Moreno N, Martínez Y, Simón C, et al. Early and long-term validation of an algorithm assessing fitness for surgery

- in patients with postoperative FEV1 and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide < 40%. *Chest*. 2011 Jun;139(6):1430–8.
248. Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, Onaitis MW, Weigel T. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jul;148(1):19–28, discussion 28-29.
249. Nakata M, Saeki H, Yokoyama N, Kurita A, Takiyama W, Takashima S. Pulmonary function after lobectomy: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2000 Sep;70(3):938–41.
250. Kaseda S, Aoki T, Hangai N, Shimizu K. Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2000 Nov;70(5):1644–6.

## **VIII. CLAVE DE LAS ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS**

$^{133}\text{Xe}$  = xenón

$^{18}\text{F}$ -FLT =  $^{18}\text{F}$ -fluorotimidina

( $^{18}\text{F}$ -FDG) =  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa

4DCT-ventilation = tomografía computarizada en 4 dimensiones de ventilación

$^{81\text{m}}\text{Kr}$  = kriptón

$^{99\text{m}}\text{Tc}$  = tecnecio

ACR = *American College of Radiology*

ADC = coeficiente de difusión aparente

ADN = ácido desoxirribonucleico

ALK = quinasa de linfoma anaplásico

ASC = anatomic segments counting o contaje anatómico de segmentos

ATS = *American Thoracic Society*

BAG = biopsia con aguja gruesa

BMI = body mass index o índice de masa corporal

CCI = coeficiente de correlación intraclase

CO = monóxido de carbono

CO<sub>2</sub> = dióxido de carbono

CPCNP o NSCC= carcinoma de pulmón células no pequeñas

CPCP o SCLC= carcinoma de pulmón de células pequeñas

Criterios WHO = criterios de la Organización Mundial de la Salud

CT o TC = computed tomography o tomografía computarizada

DE = desviación estándar

DLCO = capacidad de difusión de monóxido de carbono

## Abreviaturas

---

DLCO/VA = capacidad de difusión de monóxido de carbono ajustada por el volumen alveolar

E = edad

EBUS = ecografía endobronquial

EE.UU. = Estados Unidos

EGFR = receptor del factor de crecimiento epidérmico

EORTC= Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del cáncer

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS = *European Respiratory Society*

ESTS = *European Society of Thoracic Surgeons*

EUS= ecografía endoscópica digestiva

f = frecuencia respiratoria

FC = factor de corrección

$F_{E}O_2$  = fracción de oxígeno en el aire espirado

$F_{E}CO_2$  = fracción de anhídrido carbónico en el aire espirado

FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FVC = capacidad vital forzada

FWHM= anchura a mitad de pico

GIST= tumores del estroma gastrointestinal

HAV = volumen de alta atenuación

He = helio

HR = frecuencia cardiaca

HR = hazard ratio

I-ELCAP= *International Early Lung Cancer Action Project*

IASLC = *International Association for the Study of Lung Cancer*

Kctas = kilocuentas

$k_{ep}$  = rate constant o coeficiente de extracción

$K^{trans}$  = volume transfer constant o constante de transferencia

LAV = volumen de baja atenuación

LEHR = low energy high resolution o baja energía y alta resolución

LID= lóbulo inferior derecho

LII = lóbulo inferior izquierdo

LM = lóbulo medio

LSD = lóbulo superior derecho

LSI = lóbulo superior izquierdo

MAA = macroagregados de albúmina

MinIP = proyección de mínima intensidad

MIP = proyección de máxima intensidad

MLD = densidad pulmonar media

MPR = reconstrucciones multiplanares

mSv = milisievert

MTV = volumen metabólico tumoral

NELSON= *Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*)

NLST = *National Lung Screening Trial*

O<sub>2</sub> = oxígeno

OMS = Organización Mundial de la Salud

p = nivel de significación

P = peso



## Abreviaturas

---

PAAF= punción aspirativa con aguja fina

PaCO<sub>2</sub> = presión arterial de dióxido de carbono

PaO<sub>2</sub> = presión arterial de oxígeno

PET = tomografía por emisión de positrones

PET-TC = tomografía por emisión de positrones–tomografía computarizada

ppo = valor predicho postoperatorio

pred = predicho

PS = perfusión scintigraphy o gammagrafía de perfusión

r = coeficiente de correlación de Pearson

r<sup>2</sup> = coeficiente de determinación ajustado

RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* o Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos

RM= resonancia magnética

RSD = desviación estándar de los residuales

RxT = radiografía de tórax

SEPAR = Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SPECT = *single photon emission computed tomography* o tomografía por emisión de fotones individuales

SPECT-TC = tomografía por emisión de fotones individuales-tomografía computarizada

SpO<sub>2</sub> = saturación de oxihemoglobina

SUV = standardized uptake value o valor estándar de la captación

SUVmax = maximum standardized uptake value o valor estándar máximo de captación

T = talla

TC-V = tomografía computarizada de ventilación

TCBD = tomografía computarizada de baja dosis de radiación

TCED = tomografía computarizada con energía dual

TCMD = tomografía computarizada multidetector

TEMLA = linfadenectomía mediastínica transcervical extendida

TLC = capacidad pulmonar total

TNM = tumor, ganglio, metástasis

$V'O_2$ max = consumo de oxígeno máximo

$V'E$  = ventilación minuto

VAMLA = linfadenectomía mediastínica videoasistida

VATS = cirugía torácica videoasistida

VC = capacidad vital lenta

VEGF = factor de crecimiento del endotelio vascular

VR = volumen residual

VRI = *vibration response imaging* o imágenes generadas por vibraciones

$V_T$  = volumen corriente

W = carga de trabajo

## **IX. APÉNDICE**

## APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA



### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Dr. Francisco J. García Río del Servicio de Neumología del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado 'ESTIMACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL Y DE LA CALIDAD DE VIDA POSTQUIRÚRGICA EN PACIENTES CON CARCINOMA BRONCOGÉNICO SOMETIDOS A CIRUGÍA DE RESECCIÓN PULMONAR', código HULP: PI-1266,

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el Dr. Francisco J. García Río del Servicio de Neumología del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 12 de enero de 2012



Firmado: Don Antonio Gil Aguado