

Carcinoma bronquioloalveolar en España. Un cáncer de pulmón infrecuente y diferente

Ángel López Encuentra^a, Francisco Pozo Rodríguez^a, José Luis Martín de Nicolás^b, Victoria Villena^a, Javier Sayas Catalán^a y Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S)*

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^bServicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

OBJETIVO: Describir una serie de casos de carcinoma bronquioloalveolar (CBA) tratados quirúrgicamente por los 19 hospitales del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S) entre 1993 y 1997.

PACIENTES Y MÉTODOS: Del total de 2.944 casos de carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM), 82 (3%) eran CBA. Se compararon las características clínicas y el pronóstico de los CBA con los de los restantes 2.862 CBNM.

RESULTADOS: Los CBA ocurren menos frecuentemente en varones (el 64,6 frente al 93,5%; $p = 0,001$), tienen menos comorbilidad en general (el 50 frente al 62%; $p < 0,05$) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en particular (el 33 frente al 47,2%; $p < 0,05$). Otras características con diferencias significativas son la mayor frecuencia de que el CBA sea un hallazgo casual y la menor probabilidad de que en el momento del diagnóstico exista historia de pérdida de peso o peor estado clínico. Por estadios clínicos, la clasificación Ic es significativamente más frecuente en los CBA (el 87 frente al 75%; $p = 0,001$), diferencia que se incrementa en la estadiación Ip (el 68,5 frente al 47%; $p < 0,01$). Considerando la población de CBNM con resección completa en estadio Ip, y una vez excluida la mortalidad operatoria, los CBA presentan una supervivencia global a los 5 años del 65% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 51-79%), significativamente superior al resto de CBNM no CBA, en que es del 53% (IC del 95%, 50-56%) ($p < 0,05$).

CONCLUSIONES: En España, entre los casos de cáncer de pulmón operado, el CBA es muy infrecuente (3%) y presenta características clínicas diferentes del resto de los CBNM. Controlando con los factores pronósticos más básicos (estadio Ip y resección completa), la supervivencia del CBA es significativamente superior.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Estadificación. Cirugía. Carcinoma bronquioloalveolar.

Estudio parcialmente financiado por una beca FIS 97/0011, beca FEPAR-2002, RTIC-03/11-ISCI-Red-Respira, beca FIS 03/46 y con aportaciones de la Comunidad Autónoma de Castilla y León y de la Fundación Menarini.

*En el *addendum* figura la lista completa de los miembros del GCCB-S.

Correspondencia: Dr. A. López Encuentra.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. Córdoba, 5. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: lencuent@h12o.es

Recibido: 26-10-2005; aceptado para su publicación: 17-1-2006.

Bronchioloalveolar Carcinoma in Spain: A Rare and Different Form of Lung Cancer

OBJECTIVE: To describe a series of cases of bronchioloalveolar carcinoma (BAC) treated surgically between 1993 and 1997 in the 19 hospitals that make up the Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (GCCB-S).

PATIENTS AND METHODS: From a total of 2944 cases of non-small cell lung cancer (NSCLC), 82 (3%) were BAC. The clinical characteristics and prognosis of patients with BAC were compared with those of the remaining 2862 patients with NSCLC.

RESULTS: The percentage of men was lower for BAC than for other types of NSCLC (64.6% compared with 93.5%; $P < .001$) and BAC was associated with less comorbidity (50% vs 62%; $P < .05$), particularly in terms of chronic obstructive pulmonary disease (33% vs 47.2%; $P < .05$). Other characteristics showing significant differences were the higher frequency of BAC as a chance finding and the lower likelihood of weight loss or reduced performance status at the time of diagnosis. Classification as stage cI was significantly more common in patients with BAC (87% vs 75%; $P < .001$), and this difference between groups was more pronounced for stage pI (68.5% vs 47%; $P < .01$). Only taking into account patients classified as stage pI with complete resection of NSCLC and following exclusion of operative mortality, patients with BAC presented an overall 5-year survival of 65% (95% confidence interval [CI], 51%-79%), compared with a significantly lower survival of 53% (95% CI, 50%-56%; $P < .05$) in patients with other forms of NSCLC.

CONCLUSIONS: In Spain, among cases of lung cancer treated by surgery, BAC is very rare (3%) and displays clinical characteristics that are different from other forms of NSCLC. Controlling for the most basic prognostic factors (stage pI and complete resection), survival is significantly higher for BAC.

Key words: Lung cancer. Staging. Surgery. Bronchioloalveolar carcinoma.

Introducción

El carcinoma bronquioloalveolar (CBA) es una estirpe histológica diferenciada dentro del grupo del cáncer de pulmón no microcítico (CBNM)¹. En noviembre de 2004 se celebró en Nueva York la International Consensus Conference on Bronchioloalveolar Carcinoma^{2,3}. En esta reunión se consideraron las evidencias del incremento relativo de su diagnóstico en paralelo a la dismi-

nución de los CBNM escamosos y la abundante información sobre las formas clinicorradiológicas, las clasificaciones histológicas (CBA puro o mezcla con adenocarcinoma) y los tratamientos más específicos.

El objetivo del presente trabajo es describir una serie de CBA tratados quirúrgicamente en los 19 hospitales del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S) entre 1993 y 1997.

Pacientes y métodos

Pacientes

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban carcinoma broncogénico con toracotomía realizada en los hospitales pertenecientes al GCCB-S⁴. Se incluyó de forma prospectiva a todos los tratados quirúrgicamente entre 1993 y septiembre de 1997, ambos inclusive. El número acumulado de casos anuales era cercano al 50% de los casos quirúrgicos que se operan en España. Los centros participantes tienen una amplia variedad de actividades, con un rango representativo en cuanto al número de camas, su carácter docente o investigador, su patrimonio público o privado y el número de intervenciones por año. La muestra es completa, ya que se verificó la inclusión en el registro de todos los pacientes en quienes se efectuaba cirugía de esta enfermedad, que incluye las resecciones completas y la toracotomía exploradora.

La mortalidad operatoria incluía todos los fallecimientos directamente relacionados con la cirugía, con independencia del tiempo en que ocurriera (menos o más de 30 días) y del lugar (dentro o fuera del hospital). El número inicial de casos incluidos en este estudio fue de 2.994. Después de una nueva evaluación se retiraron 3 casos, dado que en una revisión patológica uno de los casos fue carcinosarcoma y los otros 2 registros correspondían a un mismo paciente operado de diferentes tumores en cada lado en 1994 y 1996. Por tanto, el número final de casos es 2.991. Dado que el último caso de esta serie se operó el 30 de septiembre de 1997, se tiene, en el momento de efectuar el último corte de seguimiento (diciembre de 2004), una experiencia de supervivencia global por todas las causas de 7 a 11 años.

Para los objetivos del presente estudio se han seleccionado los casos con diagnóstico de CBA en la pieza quirúrgica y los casos de CBNM distinto de CBA en la misma muestra, para la comparación de sus características clínicas y de la supervivencia. Se ha excluido, por tanto, a 47 pacientes con carcinoma broncogénico microcítico.

Métodos

Para la estadificación de esta serie de casos se utilizó la clasificación TNM de 1997⁵. La estadificación clínica se define como la clasificación obtenida por cualquier método, incluso de carácter quirúrgico, antes de realizar el procedimiento terapéutico definitivo. La estadificación patológica se define como la clasificación obtenida con los signos observados durante la toracotomía y con los datos recogidos después de la evaluación de la pieza quirúrgica en conjunción con los datos conocidos con la estadificación clínica. En todos los centros del GCCB-S se utilizaron criterios similares para el estudio de la operabilidad funcional de los pacientes y para la operabilidad oncológica del tumor⁶.

En el registro del GCCB-S cada componente clasificatorio incluido dentro de cada grupo de la categoría Tc —clasificación “clínica” (pretoracotomía) del apartado T de la estadificación TNM— se consideraba de forma diferenciada para cada

paciente. Los métodos diagnósticos se registraban según una codificación previamente acordada y el procedimiento que alcanzaba la mejor resolución era el que se identificaba en el registro prospectivo.

El grado de certeza de la clasificación de los estadios TNM depende del método diagnóstico utilizado. De acuerdo con algunas organizaciones internacionales, el estudio autopsico tiene la máxima certeza, y los datos clínicos, la mínima. Por consenso entre los miembros del Grupo Coordinador del GCCB-S (2 cirujanos torácicos y un neumólogo), se establecieron los métodos para afirmar la certeza máxima clasificatoria para cada componente (máxima certeza clínica posible ajustada por cada problema)⁷. Las categorías ganglionares (N) se evaluaban usando diferentes criterios diagnósticos de certeza clasificatoria. Para confirmar una clasificación N0c, se precisaba la ausencia de adenopatías, o de un tamaño menor de 1 cm, en la tomografía computarizada en las regiones 4, 7 y 10, como mínimo⁸. En los tumores de localización izquierda en el lóbulo superior o bronquio principal, además era necesaria la ausencia de estas adenopatías patológicas en la ventana aortopulmonar o en la prevascular (áreas 5 y 6). Si no se cumplían estos criterios, se requería la negatividad a través de una mediastinoscopia o mediastinotomía o una punción aspirativa con aguja fina por cualquier vía. La clasificación N1c —clasificación “clínica” (pretoracotomía) del apartado N de la estadificación TNM— se alcanzaba por evidencia citohistológica por cualquier sistema. Para confirmar una clasificación N2c —clasificación “clínica” (pretoracotomía) del apartado T de la estadificación TNM—, se requería la presencia de evidencia citohistológica por mediastinoscopia, mediastinotomía, punción aspirativa con aguja fina por cualquier vía, videotoracoscopia, etc. Para clasificar la situación N0 quirúrgico-patológica (N0p) —clasificación “patológica” (postoracotomía) del apartado N de la estadificación TNM—, se necesitaba una disección ganglionar sistemática del mediastino o un muestreo sistemático de, al menos, 4 áreas ganglionares, 2 (solamente en el lado derecho), 4, 7 y 10 del mismo lado del tumor. Además, si el cáncer de pulmón se localizaba en el lado izquierdo (lóbulo superior o bronquio principal) era necesario explorar con la misma seguridad clasificatoria el área mediastínica anterior y la ventana aortopulmonar (áreas 5 y 6). Para este propósito de clasificar la presencia o ausencia de afectación ganglionar mediastínica, un estudio aleatorizado demostró que el muestreo sistemático tenía un valor similar al de la disección ganglionar sistemática⁹. Estos requisitos mínimos (muestreo sistemático o disección ganglionar mediastínica) son indispensables para clasificar N0p, dada la observación de diferencias pronósticas en relación con la realización de sólo un muestreo ganglionar aleatorio¹⁰.

Se efectuaron auditorías internas y externas para evaluar la relación entre el número de pacientes con cirugía y los casos incluidos en el registro (estándar superior al 95%), la presencia y validez de los datos registrados por cada caso (estándar sobre el 70%), incluyendo la consistencia de la estadificación tumoral^{11,12}. El criterio para la validez de los datos de supervivencia se estableció como la existencia de un seguimiento conocido del 85% o más de los casos registrados en cada hospital. En los hospitales que no alcanzaban todas estas condiciones, los casos correspondientes al período con problemas se excluían. Finalmente, se verificaba que los datos se trasladaban correctamente desde el registro en papel a las bases de datos computarizadas en una oficina central de gestión de la información.

Todos estos procedimientos se diseñaron para intentar el control de los sesgos de selección de casos quirúrgicos, de casos registrados sobre el número total de casos quirúrgicos, el tamaño de la muestra, el tipo de hospital, la migración pronóstica debida a un prolongado período de reclutamiento de casos, clasificaciones con grados de certeza bajos o defi-

cientes, contaminación por datos de series incompletas o con datos erróneos, y por la pérdida de seguimiento a largo plazo.

Dado que este trabajo se centra en casos de cáncer de pulmón con tratamiento quirúrgico y que la concordancia entre los estadios clínicos y patológicos en nuestra experiencia es muy deficiente¹³, este artículo muestra solamente los análisis en relación con los estadios patológicos.

Análisis estadístico

Los datos pronósticos se muestran como probabilidad de supervivencia a los 5 años, con intervalos de confianza del 95% y en mediana en meses. Se utilizó el método de Kaplan-Meier considerando como evento la muerte por cualquier causa. El tiempo 0 es la fecha de la cirugía. Para comparar las curvas de supervivencia se utilizó el test de rangos logarítmicos. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$.

Resultados

De los 2.944 casos de CBNM, 82 pacientes (3%) tenían una estirpe de CBA en la pieza quirúrgica. Al comparar a éstos con los 2.862 CBNM restantes, se observa que existen diferencias significativas en relación con el sexo y la posibilidad de que se trate de un hallazgo casual (tabla I). También se detectan diferencias en los diferentes grados de disnea, en el estado clínico general (escala ECOG), en la presencia de pérdida de peso significativa (más del 10% del habitual) y en la presencia de cualquier comorbilidad, en general, o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en particular (tabla I).

La edad no es diferente entre ambos grupos (tabla II). Existen, sin embargo, diferencias significativas en relación con el hábito tabáquico, el tamaño tumoral radiológico y los parámetros hematológicos (tabla II). El porcentaje de fumadores o ex fumadores es del 90% en los CBNM distintos de CBA y del 55% en el grupo de CBNM-CBA ($p < 0,001$).

El 87% de los CBA están en estadio I clínico, en comparación con el 75% de los CBNM no CBA ($p < 0,001$) (tabla III). Esta diferencia del 12% de frecuencia relativa entre los 2 grupos se duplica (22%) cuando se la comparación se realiza en estadio I patológico (el 69 frente al 47%) (tabla III).

En relación con el tratamiento quirúrgico, la neumonectomía es significativamente más frecuente en los CBNM distintos de CBA y la resección completa en los CBA (tabla IV). La mortalidad relacionada con la cirugía es del 8% en los 2.862 casos de CBNM no CBA y del 4% en los 82 CBA ($p = 0,2$; test exacto de Fisher).

En las tablas V y VI se describen los datos de supervivencia comparativos entre ambas poblaciones (CBNM no CBA frente a CBA) de forma global y para el estadio Ip-R0 (R0: resección completa), excluida la mortalidad operatoria, respectivamente. En nuestra experiencia, la supervivencia a los 5 años del estadio IAp en CBA es del 79%.

Discusión

En esta serie de CBNM operados en España por el GCCB-S se han encontrado 82 CBA (3%). Algunas de las características del paciente y del tumor son diferentes entre los CBA y los restantes CBNM. Desde el pun-

TABLA I
Carcinoma bronquioloalveolar (CBA). Datos descriptivos clínicos y biológicos (I)

	Sin CBA	CBA	p
N.º de casos	2.862	82 (3%)	
Sexo masculino	2.673 (94%)	53 (65%)	< 0,001
Hallazgo casual	815 (29%)	48 (59%)	< 0,001
Ausencia o disnea leve	1.771 (62%)	64 (78%)	< 0,001
Estado clínico 0 ^a	575 (20%)	35 (43%)	< 0,001
Pérdida de peso reciente ^b	292 (10%)	4 (5%)	< 0,05
Comorbilidad (cualquiera)	1.719 (62%)	39 (50%)	< 0,05
EPOC	1.322 (47%)	27 (33%)	< 0,05

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

^aEstado clínico general (*performance status*) en la escala ECOG; ^bmayor del 10%.

TABLA II
Carcinoma bronquioloalveolar (CBA). Datos descriptivos clínicos y biológicos (y II)

	Sin CBA	CBA	p
Edad (años)	64 ± 9,6	65 ± 8,7	NS
Tabaco (año-paquete)	50,3 ± 33,7	27,3 ± 34	0,001
Tamaño tumoral en radiología (cm)	4,5 ± 2	3,7 ± 2,6	0,02
Hemoglobina (g/dl)	13,7 ± 1,7	14,4 ± 1,5	0,001
Polimorfonucleares (%)	64,4 ± 10,6	60,7 ± 10	0,001

Datos expresados en media ± desviación estándar. NS: no significativo.

TABLA III
Carcinoma bronquioloalveolar (CBA): estadios clínicos y patológicos

	Sin CBA	CBA	p
Estadio clínico			
IAc	479 (19%)	30 (43%)	< 0,001
IBc	1.403 (56%)	31 (44%)	
IIBc	364 (14,5%)	4 (5,5%)	< 0,01
Otros estadios	266 (10,5%)	5 (7,5%)	
Total	2.512	70	
Estadio patológico			
IAp	262 (10%)	19 (26%)	< 0,001
IBp	958 (37%)	31 (42,5%)	
IIBp	432 (17%)	6 (8,2%)	NS
Total	952 (36%)	17 (23,3%)	
Total	2.604	73	

Los datos muestran las frecuencias absolutas y relativas sobre el total de casos con estadio clínico (2.512 no CBA frente a 70 CBA) o de estadio patológico (2.604 no CBA frente a 73 CBA) iniciales, y con seguimiento de supervivencia. NS: no significativo.

TABLA IV
Carcinoma bronquioloalveolar (CBA): extensión de la resección pulmonar y mortalidad relacionada con la cirugía

Resección	Sin CBA	CBA	p
Neumonectomía	848 (30%)	11 (13%)	< 0,001
Bilobectomía	141 (5%)	3 (4%)	NS
Lobectomía	1.270 (44%)	53 (65%)	< 0,001
Cirugía completa	2.301 (80%)	76 (93%)	< 0,001
Mortalidad cirugía	225 (8%)	3 (4%)	NS
Total	2.862	82	

Los datos muestran las frecuencias absolutas y relativas sobre el total de casos de cada grupo de tumor. NS: no significativo.

TABLE V
Supervivencia global

	Sin CBA	CBA	RL
N.º de casos	2.862	82	
Mediana (meses)	29,4	49,3	
Supervivencia 5 años (IC del 95%)	34% (32-36)	45% (34-56)	0,007

CBA: carcinoma bronquioloalveolar; IC: intervalo de confianza; RL: rango logarítmico.

TABLE VI
Supervivencia en los carcinomas broncogénicos no
microcíticos en estadio IA-Bp con resección completa (R0)*

	Sin CBA	CBA	RL
N.º de casos	1.107	48	
Mediana (meses)	> 60	> 60	
Supervivencia 5 años (IC del 95%)	53% (50-56)	65% (51-79)	0,05

CBA: carcinoma bronquioloalveolar; IC: intervalo de confianza; RL: rango logarítmico.
*Excluida la mortalidad operatoria.

to de vista de su neoplasia, el CBA se presenta más frecuentemente como estadio Ic (un 12% más) o patológico (un 22% más), es más probable la cirugía completa (el 93 frente al 80%) y la supervivencia a los 5 años es mayor, aun considerando únicamente a la población más seleccionada (Ip-R0) (el 65 frente al 53%). El estudio confirma la baja frecuencia del CBA en nuestro medio; sólo representa un 3% y, además, sobre una población quirúrgica, por lo que sobre el total de CBNM diagnosticado supondría alrededor del 1%. Además, en este estudio se ha considerado un amplio criterio de diagnóstico de CBA, que incluye los adenocarcinomas con rasgos de CBA.

Aunque algunos trabajos consideran la existencia de un incremento significativo de la frecuencia relativa del CBA dentro del grupo del CBNM^{3,14}, otros autores no encuentran esos incrementos. En un trabajo realizado en EE.UU. en 2004 que analizó una base de datos de casos reclutados entre 1979 y 1998, se observa que el CBA está por debajo del 4% de todos los CBNM diagnosticados en cualquiera de los períodos estudiados¹⁵. Sin embargo, esto no ocurre en todos los continentes. Como se analizó en la reciente conferencia internacional sobre el CBA de Nueva York², este tipo de CBNM es mucho más frecuente en Japón que en EE.UU. o Europa. Esta diferente frecuencia de presentación entre continentes es difícil de explicar, por lo que son varias las teorías que se han planteado, como la infecciosa^{16,17}, el hecho de que esto sea debido a la extendida polftica de cribado poblacional de CBNM por tomografía computarizada en Japón o la posibilidad de que haya diferencias genético-ambientales².

Las características clínicas de nuestros pacientes con CBA (mayor frecuencia del sexo femenino, no fumadores) coinciden con los datos de la bibliografía¹⁴. Nuestros casos con CBA tienen una menor frecuencia de comorbilidad y, en concreto, de EPOC (tabla I). Dado que la comorbilidad con EPOC puede ser un factor pronóstico perjudicial, se ha calculado la supervivencia de las

poblaciones más seleccionadas por estadio y radicalidad de la cirugía (CBNM-IAp-IBp-R0) (tabla VI), excluyendo los casos con mortalidad operatoria y a los pacientes con EPOC asociada. Los resultados de la supervivencia a los 5 años no se modifican de forma sustancial (el 53 frente al 68%, para CBNM distintos de CBA y para CBA, respectivamente).

La mayor frecuencia relativa de estadios más iniciales en los CBA puede explicar parte de las diferencias encontradas en la distribución por estadios entre la experiencia española y la japonesa¹⁸.

En nuestro trabajo los CBA en estadio Ip representan el 69% del total, en comparación con el 47% del resto de CBNM, cifra que coincide con la frecuencia observada en los trabajos de Albertine et al¹⁹ (un 70% de estadio Ip), Dumont et al²⁰ (73%) y Daly et al²¹ (72%), e inferior a la comunicada por Okubo et al²² (77%) y Grover y Piantadosi²³ (84%). Sin embargo, en otros casos la frecuencia era aún menor (un 53% de estadio Ip)²⁴.

En nuestro estudio la supervivencia de los CBNM de estirpe CBA era significativamente superior al resto de CBNM, tanto globalmente (tabla V) como considerando sólo los casos con estadios iniciales (Ip) y con resección completa (R0), y una vez excluida la mortalidad operatoria (tabla VI). En esta última población nuestra experiencia de supervivencia a los 5 años es del 65% (intervalo de confianza del 95%, 51-79%), igual que la comunicada por Dumont et al²⁰ (65%), pero diferente de la excepcional de Ebright et al²⁵ (84%) o de la inferior (56%) de Regnard et al²⁴. En nuestra experiencia la supervivencia a los 5 años del estadio IAp en CBA es del 79%, superior a la de Grover y Piantadosi²³ (69%) e inferior a la de Daly et al²¹ (91%). En resumen, la supervivencia de los CBA de nuestro estudio se sitúa en una zona intermedia de pronóstico en relación con las observadas en otras experiencias para este tipo de tumor.

Esta variabilidad puede deberse, entre otras razones, a las limitaciones de nuestro trabajo, que es posible que existan también en otros estudios. La primera limitación es si la clasificación como CBA, según la última norma publicada, es o no correcta¹. Es obvio que la gran mayoría de nuestros casos son adenocarcinomas con rasgos bronquioloalveolares, como es habitual fuera de Japón². La distinción entre esta entidad y el CBA puro no siempre es fácil¹⁴ y se necesita mayor consenso entre patólogos, clínicos e investigadores, como recientemente se ha concluido². Ésta es una importante limitación para el intercambio de información entre diferentes centros, grupos y países.

Las subclasificaciones de adenocarcinoma frente a CBA parecen tener sentido pronóstico. En la clásica clasificación de 1995 efectuada por Noguchi et al²⁶ en Japón, en el nódulo periférico con CBA puro la supervivencia era del 100%, en el mixto adenocarcinoma con CBA del 75% y en el CBA invasivo del 5%. Sin embargo, en otro trabajo fuera de Japón no se observaron diferencias de supervivencia entre el CBA puro, el adenocarcinoma con signos de CBA y el CBA con invasión focal²⁵. Las características clínicas, tumorales y pronósticas del CBA, y sus limitaciones, pueden explicar algunas de las diferencias entre las diversas experiencias en CBNM y entre

países. Estas apreciaciones deben considerarse en la evaluación de las bases de datos mundiales²⁷. Finalmente, su conocimiento puede permitir decidir tratamientos coadyuvantes específicos tras el adecuado estudio mutacional.

Addendum

Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S)

Coordinadores: José Luis Duque (Hospital Universitario, Valladolid); Ángel López Encuentra (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid); Ramón Rami Porta (Hospital Mútua de Terrassa, Barcelona).

Responsables locales: Julio Astudillo y Pedro López de Castro (Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona); Emilio Canalís (Hospital Clínic, Barcelona); Antonio Cantó y Antonio Arnau (Hospital General Universitario, Valencia); Juan Casanova (Hospital de Cruces, Bilbao); Manuel Castanedo y Jorge Quiroga (Hospital Universitario, Valladolid); Antonio Fernández de Rota y Ricardo Arrabal (Hospital Carlos Haya, Málaga); Federico González Aragonés y Nicolás Moreno (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); Jorge Freixinet y Pedro Rodríguez (Hospital Nuestra Señora del Pino, Las Palmas); Nicolás Llobregat (Hospital Universitario del Aire, Madrid); Nuria Mañes y Helena Hernández (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); Mireia Serra Mitjans y José Belda Sanchís (Hospital Mutua de Terrassa, Barcelona); José Luis Martín de Nicolás (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid); Nuria Novoa (Complejo Hospitalario, Salamanca); Jesús Rodríguez (Complejo Hospitalario, Oviedo); Antonio José Torres García y Ana Gómez (Hospital Universitario San Carlos, Madrid); Mercedes de la Torre (Hospital Juan Canalejo, La Coruña); Abel Sánchez-Palencia y Javier Ruiz Zafra (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); Andrés Varela Ugarte, María del Mar Córdoba (Clínica Puerta de Hierro, Madrid); Yat Wah Pun (Hospital de la Princesa, Madrid).

Análisis de datos: Agustín Gómez de la Cámara y Francisco Pozo Rodríguez (Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital 12 de Octubre, Madrid).

BIBLIOGRAFÍA

1. Colby TV, Noguchi M. Adenocarcinoma. En: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004. p. 35-44.
2. Travis WD, Garg K, Franklin WA, Wistuba II, Sabloff B, Noguchi M, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3279-87.
3. Miller VA, Hirsch FR, Johnson DH. Systemic therapy of advanced bronchioloalveolar cell carcinoma: challenges and opportunities. *J Clin Oncol.* 2005;23:3288-93.
4. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S). Cirugía del carcinoma broncogénico en España. Estudio descriptivo. *Arch Bronconeumol.* 1995;31:303-9.
5. Sobin LH, Wittekind C. UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997. p. 91-7.
6. López Encuentra A, and the Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer. A multicenter study. *Lung Cancer.* 1998;20:161-8.
7. López Encuentra A, Gómez de la Cámara A, Varela de Ugarte A, Mañes N, Llobregat N y GCCB-S. El "fenómeno Will-Rogers". Migración de estadios en carcinoma broncogénico, tras aplicar criterios de certeza clasificatoria. *Arch Bronconeumol.* 2002;38: 166-71.
8. American Thoracic Society, Clinical staging primary lung cancer. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127:659-64.
9. Izbicki JR, Passlick B, Karg O, Bloehle C, Pantel K, Knoefel WT, et al. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;59: 209-14.
10. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohman LJ, Graziano SL. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21: 1029-34.
11. López Encuentra A, Gómez de la Cámara A, for the Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Validation of a central review board of staging prior to surgery for non-small-cell lung cancer – impact on prognosis: a multicenter study. *Respiration.* 2002; 69:16-24.
12. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S). Control de calidad en un registro multinstitucional de carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol.* 1996;32 Supl 2:70.
13. López-Encuentra A, García Luján R, Rivas JJ, Rodríguez-Rodríguez J, Torres-Lanza J, Varela Simó G. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery Comparison between clinical and pathologic staging in 2994 cases lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:974-9.
14. Deterbeck FC, Jones DR, Funkhouser WF. Bronchioloalveolar carcinoma. En: Deterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, editors. Diagnosis and treatment of lung cancer. An evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 394-407.
15. Read WL, Page NC, Tierney RM, Piccirillo JF, Govindan R. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of the SEER database. *Lung Cancer.* 2004;45: 137-42.
16. Wootton SK, Halbert CL, Miller AD. Sheep retrovirus structural protein induces lung tumours. *Nature.* 2005;434:904-7.
17. De las Heras M, Barsky SH, Hasleton P, Wagner M, Larson E, Egan J, et al. Evidence for a protein related immunologically to the jaagsiekte sheep retrovirus in some human lung tumours. *Eur Respir J.* 2000;16:330-2.
18. López-Encuentra A, Bulzebruck H, Feinstein AR, Motta G, Mountain CF, Naruke T, et al. Tumor staging and classification in lung cancer. *Lung Cancer.* 2000;29:79-83.
19. Albertine KH, Steiner RM, Radack DM, Golding DM, Peterson D, Cohn HE, et al. Analysis of cell type and radiographic presentation as predictors of the clinical course of patients with bronchioloalveolar cell carcinoma. *Chest.* 1998;113:997-1006.
20. Dumont P, Gasser B, Rouge C, Massard G, Wihlm JM. Bronchoalveolar carcinoma: histopathologic study of evolution in a series of 105 surgically treated patients. *Chest.* 1998;113:391-5.
21. Daly RC, Trastek VF, Pairolero PC, Murtaugh PA, Huang MS, Allen MS, et al. Bronchoalveolar carcinoma: factors affecting survival. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:368-76.
22. Okubo K, Mark EJ, Flieder D, Wain JC, Wright CD, Moncure AC, et al. Bronchoalveolar carcinoma: clinical, radiologic, and pathologic factors and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 118:702-9.
23. Grover FL, Piantadosi S. Recurrence and survival following resection of bronchioloalveolar carcinoma of the lung – The Lung Cancer Study Group experience. *Ann Surg.* 1989;209:779-90.
24. Regnard JF, Santelmo N, Romdhani N, Gharbi N, Bourcereau J, Dulmet E, et al. Bronchioloalveolar lung carcinoma: results of surgical treatment and prognostic factors. *Chest.* 1998;114:45-50.
25. Ebricht MI, Zakowski MF, Martin J, Venkatraman ES, Miller VA, Bains MS, et al. Clinical pattern and pathologic stage but not histologic features predict outcome for bronchioloalveolar carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1640-6.
26. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer.* 1995;75:2844-52.
27. Goldstraw P. The International Staging Committee of the IASLC: its origins and purpose. *Lung Cancer.* 2002;37:345-8.