

OTROS TRATAMIENTOS: MANEJO TERAPÉUTICO ENDOBRONQUIAL, RADIOFRECUENCIA

Prudencio Díaz-Agero Álvarez, José Marcelo Galbis Caravajal, Delia Romera Cano

INTRODUCCIÓN

El desarrollo experimentado por las técnicas broncoscópicas y la tecnología quirúrgica en los últimos 30 años ha permitido el desarrollo de la broncoscopia intervencionista. La broncoscopia incluye varias técnicas quirúrgicas que fueron desarrolladas por los cirujanos como herramienta terapéutica, primero por los laringólogos, Gustav Killian 1898⁽¹⁾, para la extracción de cuerpos extraños, después por los otorrinolaringólogos⁽²⁾ y, finalmente, por los cirujanos torácicos. Fue uno de estos cirujanos torácicos, Shigedo Ikeda⁽³⁾, el que impulsó el desarrollo del broncofibroscopio, facilitando sobremanera la exploración de la vía aérea. Con la introducción del fibroscopio las técnicas broncoscópicas se difundieron fuera del campo quirúrgico, permitiendo su utilización por los clínicos, que desarrollaron y expandieron la broncoscopia diagnóstica con tal éxito que la broncoscopia rígida fue olvidada.

Cerrando el ciclo fueron los mismos neumólogos los que, a través de la figura de Dumon, en la década de los 80 introdujeron el láser⁽⁴⁾ y las endoprótesis para el tratamiento de las lesiones obstructivas del árbol traqueobronquial^(5,6). Asimismo, fueron los que rescataron la broncoscopia rígida y flexible como instrumentos terapéuticos, creando la disciplina de la broncoscopia intervencionista⁽⁷⁾. Su expansión se ha visto muy impulsada por la introducción de nuevas tecnologías, láser, electrocirugía, coagulación por argón plasma, crioterapia, terapia fotodinámica, braquiterapia y endoprótesis. Con estos procedimientos se puede cortar, coagular, irradiar, congelar o soportar con endoprótesis todo tipo de lesiones,

lo que cubre por completo el espectro de la patología de la vía aérea, desde lesiones inflamatorias, pseudoinflamatorias, tumoraciones benignas, tumoraciones de bajo grado de malignidad a tumoraciones malignas.

Uno de los principales campos de actuación de la broncoscopia intervencionista, por su incidencia, es el cáncer de pulmón. Las técnicas broncoscópicas se pueden aplicar con tres fines: primero, con intención curativa en los carcinomas superficiales microinvasivos traqueobronquiales, segundo, como puente para facilitar la cirugía y, tercero, con fines paliativos para mejorar la calidad de vida y alargar la supervivencia en los carcinomas de pulmón avanzados que causan complicaciones malignas de las vías aéreas centrales.

No se conocen la incidencia y la prevalencia de las complicaciones endobronquiales sintomáticas por afectación traqueobronquial de situación central en el cáncer de pulmón⁽⁸⁾. Se estima que un 20-30% de los pacientes con cáncer de pulmón desarrollaran en algún momento de su evolución complicaciones relacionadas con una obstrucción endobronquial⁽⁹⁾. Por otra parte, se sabe que un 40% de los fallecimientos por cáncer se debe a progresión locoregional de su enfermedad⁽¹⁰⁾.

En la actualidad la broncoscopia intervencionista se centra casi exclusivamente en el tratamiento paliativo del carcinoma de pulmón dentro de tratamientos multidisciplinarios. La actuación sobre los carcinomas microinvasivos superficiales es muy pequeña y, como puente a la cirugía, es ya anecdótica. Esta última no se analizará por su baja relevancia. Los resultados de ambos tratamientos son muy dispares,

mientras que el tratamiento con fines paliativos se centra en mejorar la calidad de vida con supervivencias entre los 6 y 12 meses, los segundos permiten lograr curaciones definitivas con supervivencias prolongadas de un 66% a los 5 años⁽¹¹⁾. Debido a la urgencia con que se suele plantear, en el caso de los tumores con obstrucción de las vías aéreas centrales no se ha logrado el diseño de estudios prospectivos y aleatorios que permitan obtener conclusiones relevantes y conocer cuál de las múltiples terapias disponibles es la más efectiva o la que posee una mejor relación coste-efectividad^(12,13). La mayoría de los estudios disponibles son series de casos analizados retrospectivamente. Teniendo en cuenta esa limitación, en el presente capítulo se hace una revisión de los diferentes procedimientos, sus indicaciones, complicaciones y resultados que deben permitir una razonable aplicación de las terapias disponibles.

Técnicas de tratamiento endobronquial

Las técnicas endobronquiales de la vía aérea para el tratamiento del cáncer de pulmón son múltiples y permiten planificar tanto tratamientos con intención curativa como paliativa. Si las clasificamos por su mecanismo de actuación se distinguen los siguientes tipos de procedimientos endobronquiales: mecánicos, térmicos por transferencia de energía, por crioterapia, por acción foto-oxidativa y por acción ionizante (Tabla 1).

Por acción mecánica

La enucleación mecánica del tumor endobronquial mediante la punta biselada del broncoscopio, después de la aplicación de las técnicas de hemostasia, láser, electrocoagulación, crioterapia, etc., es el procedimiento estándar de la broncoscopia terapéutica en los tumores de crecimiento intraluminal. Esta acción mecánica con el broncoscopio se puede realizar, en caso de ser necesario, sin necesidad de emplear otras técnicas de coagulación. Algunos autores sostienen que este uso directo es igual del efectivo y menos costoso que la utilización

del láser⁽¹⁴⁾. Recientemente se ha introducido el microdesbridador para broncoscopia, otro instrumento mecánico que permite la retirada de tejido endoluminal de forma fácil, rápida y segura⁽¹⁵⁾.

De forma complementaria a las técnicas de recanalización endobronquiales para las obstrucciones con crecimiento tumoral intraluminal, existe un sin número de endoprótesis que permiten abordar las obstrucciones por compresión extrínseca a la pared bronquial debidas a tumoraciones o adenomegalias de crecimiento hiliomediastínico. La indicación primaria de las endoprótesis son, precisamente, las compresiones extrínsecas y las lesiones con componente mixto: extrínseco e intrínseco (Fig. 1). Alternativamente, las endoprótesis se pueden asociar a todas las técnicas endobronquiales cuando el resultado no es satisfactorio o se quiere prolongar el tiempo libre de recurrencia local. Previamente al disparo de las endoprótesis es necesario dilatar la estenosis tumoral, bien con el propio broncoscopio de calibres crecientes o con un balón de dilatación esofágico. Las endoprótesis disponibles en la actualidad para su uso clínico son de dos tipos, rectas y en Y (Tabla 2). A su vez, dependiendo del mecanismo de disparo hay de dos tipos, las autoexpandibles y las fijas. Un punto esencial en las endoprótesis es la elección de su tamaño. El objetivo debe ser dilatar la estenosis hasta los 8-11 mm, o al menos doblar su diámetro y, entonces, disparar una endoprótesis 2 mm más ancha que la luz lograda, pero cuyo diámetro sea unos milímetros inferior a la luz del bronquio en su zona no patológica.

Por transferencia de energía

En todas estas técnicas el efecto biológico se debe a la densidad de energía aplicada, que se transforma en calor aplicado al tejido tumoral independientemente del procedimiento físico empleado para realizar la transferencia de energía: láser, electrocauterio o coagulación por argón plasma. Cuando la temperatura del tejido diana se eleva entre 60 y 100 grados se produce una necrosis coagulativa, por encima

TABLA 1. Técnicas de permeabilización de la vía aérea

Tipo de procedimiento	Técnicas de aplicación	Tipo de efecto y penetración	Ventajas	Inconvenientes	Complicaciones	Referencias
Mecánico	Broncoscopio rígido Microdesbridador	Permite por corte directo resecar y reducir el tumor endobronquial Efecto inmediato y superficial Corte y aspiración directa del tejido por una cuchilla rotante Inmediato y superficial	Es rápido, eficaz, y fácilmente disponible a bajo costo Permeabiliza y dilata Es rápido, eficaz y fácilmente disponible a bajo costo	Aislado sin combinarlo con otras técnicas puede sangrar o ser más difícil Sangrado moderado fácilmente controlable con otras técnicas	Morbilidad 19,6 % Hemorragia 5,35 % Mortalidad 3,57 % No conocidas	(14) (15)
	Balón de dilatación/ balón de taponamiento	Superficial Inmediato y superficial	Facilita el implante de las endoprótesis. Permite el control de las hemoptisis	Falta de tacto durante la dilatación Tiene que permanecer 24-72 h insuflado	Roura por sobreexpansión Desplazamiento	(13)
	Endoprótesis	Inmediato y superficial	Permiten mantener abierta la vía aérea mejorando la supervivencia	Dificultades para su adaptación anatómica	Propia de cada endoprótesis Comunes a todos: granulomas, migración,aponamiento por moco, colonización (halitosis) Fractura del material	(17)
Transferencia de energía	Láser Nd:YAG (1.064 nm)	Efecto inmediato y diferido Gran penetración hasta 6-10 mm Efecto citotóxico diferido 102 días entre tratamientos	Vaporizan y coagulan simultáneamente 95 % de efectividad	Ignición de los gases anestésicos. Efecto en palomizas de maíz a distancia Recurrencia rápida	Morbilidad 1,4 % Hemorragia 0,04 % Mortalidad 0,4 %	(72)
	Electrocoagulación	Efecto inmediato Penetración de 2-3 mm	Cortan y coagulan Fácilmente accesible de bajo coste Fácil de usar	Puede dañar al cartilago y perforar		(80)
	Coagulación por argón plasma	Efecto en spray sobre la mucosa Trabaja tangencialmente Penetración de 2-3 mm	Su baja penetración protege al cartilago del daño térmico Muy efectivo en lograr la hemostasia	No permite la destrucción y reducción del volumen tumoral	Morbilidad - Taquicardia 35 % Hemorragia 13,1 % Empeoramiento 4,6 % Perforación 0,8 % Mortalidad 0 %	(91)
Crioterapia	Criosondas enfriadas a -89°C por N ₂ O 196°C por LN ₂	Efecto diferido Penetración de 2-3 mm Efecto citotóxico por ciclos de congelación-descongelación	El cartilago es crioresistente	No es adecuado para tratamientos urgentes Necesita de broncoscopias de limpieza	Morbilidad 11 % principalmente por hemorragia, enfisema mediastínico Mortalidad 7,1 % por hemoptisis	(17)
Terapia fotodinámica	Mediante fotosensibilizante porfirinero sódico 2 mg/kg IV	Efecto diferido Penetración hasta 6 mm	Efecto a largo plazo	No es adecuado para tratamientos urgentes No se puede aplicar en la tráquea Necesita de broncoscopias de limpieza	Fosensibilización Hemoptisis masiva	(18)
Braquiterapia	Radiación ionizante liberada endobronquial con un catéter cargado con iridio-192	Efecto diferido Gran penetración de 10 a 20 mm	Efecto a largo plazo Puede utilizarse después de radioterapia externa	No es adecuado para tratamientos urgentes	Fallecimiento por hemoptisis masiva 8 % En un 10 % se da bronquitis actínica	(92)



FIGURA 1. Obstrucción bilateral por carcinoma de célula grande a nivel de la carina traqueal. Imagen inicial antes de la terapia endobronquial. Se aprecia obstrucción casi completa de ambos bronquios, derecho e izquierdo. Hay crecimiento intraluminal y compresión extrínseca, sobre todo a nivel de la membranosa (ver en color en págs. finales).

de los 100 grados centígrados el efecto es la vaporización y combustión del tejido que se elimina en forma de humo (Fig. 2). Todas estas técnicas tienen el riesgo de ignición de los gases anestésicos. Su poder de penetración es máximo con el láser 6-10 mm y de 2-3 mm con la electrocoagulación y la coagulación por argón plasma, esta última actúa principalmente en superficie.

Por crioterapia

La crioterapia actúa por medio de sondas endoscópicas, que pasan por el canal de trabajo del broncoscopio flexible, que congelan el tejido a menos 89-196°C. El ciclo de congelación-descongelación produce daños a diferentes niveles: molecular, celular y tisular. El efecto citotóxico se distribuye de forma radial y disminuye según nos alejamos de la criosonda o la cercanía de vasos. Sus principales características son distri-

TABLA 2. Tipos y características de las endoprótesis disponibles en la actualidad en España

Tipo de endoprótesis	Modelo	Ventajas	Inconvenientes
Rectas (traqueales o bronquiales)	Dumon (Novatech Dumon™ Boston Medical)	Fácil de implantar, muy segura Silicona no autoexpandible	Mala relación diámetro interno/externo
	Polyflex (Boston Scientific)	Buena relación diámetro interno/externo Autoexpandible/flexibles/mejor adaptación Poliéster-silicona	Fácil migración Fractura del material
	Ultraflex (Boston Scientific)	Buena relación diámetro interno/externo Autoexpandible/flexibles/mejor adaptación Nitinol recubierta	Granulomas en los extremos Fractura del material
	Aerstent (Leufen Medical)	Buena relación diámetro interno/externo Autoexpandible/flexibles/mejor adaptación Nitinol-silicona	Poca experiencia
En Y (carina traqueal y ambos bronquios principales)	Dumon en Y (Novatech Dumon™ Boston Medical)	Muy bajo índice de migración Silicona no autoexpandible	Difíciles de implantar
	Freitag Dynamic stent (Boston Scientific)	Muy bajo índice de migración Diseño anatómico y dinámico con la tos Alta resistencia a la compresión Silicona y metal no autoexpandible	Difíciles de implantar
	Aerstent (Leufen Medical)	Buena relación diámetro interno/externo Autoexpandible/flexibles Nitinol-silicona	Poca experiencia

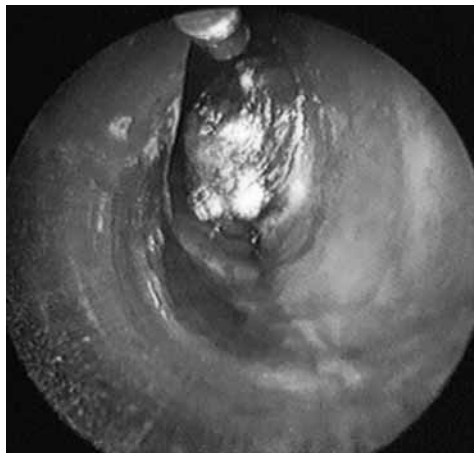


FIGURA 2. Tratamiento con láser Nd-YAG de un carcinoma epidermoide de situación traqueal. La transferencia de energía ajustada a bajas potencias, 18 w, permite aplicar temperaturas inferiores a 100°C, que producen la retracción del tumor por la pérdida de agua y su necrosis coagulativa de forma muy selectiva sin afectar a los tejidos vecinos (ver en color en págs. finales).

bución volumétrica esférica, efecto citotóxico diferido y crioresistencia de los cartílagos^(16,17).

Por terapia fotodinámica

En esta terapia se emplea un fotosensibilizante que, inyectado varias horas antes del tratamiento, es retenido selectivamente en el tejido tumoral. El fotosensibilizante es inerte biológicamente hasta que no se activa pero, desde el momento de su inyección, el paciente se ha fotosensibilizado durante al menos 4-6 semanas y debe de ser protegido de la luz y las fuentes de calor. El fotosensibilizante, para que ejerza su efecto, debe activarse lumínicamente, con un láser ajustado en los 630 nm. El periodo durante el cual la activación es más eficaz se conoce como ventana terapéutica, que va desde las 40 a las 120 horas de la inyección del fotosensibilizante. Durante ese periodo se pueden realizar, si son necesarias, dos irradiaciones. Estas se deben seguir siempre de una broncoscopia de limpieza de los restos tumorales necrosados. El fotosensibilizante aprobado para su uso clínico es el porfímero sódico (Photofrin™). Una vez activado por el láser de diodo

con una dosis de energía de 100-200 Julios/cm², liberados en 500 segundos, se produce una reacción citotóxica de foto-oxidación mediada por la formación de oxígeno singlete. El efecto es un daño celular que induce apoptosis y un daño de la microvasculatura tumoral que produce necrosis tumoral diferida⁽¹⁸⁾.

Por braquiterapia

La braquiterapia endoluminal permite la introducción por broncoscopia de un catéter cargado con una fuente de iridio-192 que permite una irradiación ionizante de alta dosis limitada a los dos primeros centímetros de la sonda. El tratamiento tipo se realiza en 1 a 6 sesiones en un intervalo de 1 a 3 semanas, permitiendo liberar una dosis de 3-20 Gy por sesión⁽¹⁹⁾. La principal ventaja de la braquiterapia es que es factible después de la radioterapia externa a dosis completas, cuando se da progresión bronquial del tumor⁽²⁰⁾.

Tratamiento endobronquial con intención curativa en el carcinoma de pulmón microinvasivo radiológicamente oculto, “ROLC”

Cuando nos planteamos tratar con técnicas endobronquiales los carcinomas microinvasivos con fines curativos, los resultados de estos tratamientos tienen que ser similares o mejores que los obtenidos con la cirugía abierta de resección anatómica, que es el patrón de referencia, para saber si esta indicación es válida. Si nos fijamos en la supervivencia obtenida en la serie quirúrgica de la Clínica Mayo, esta es superior a un 90% a los 5 años⁽²¹⁾. En este estudio sólo se incluyeron los carcinomas radiológicamente ocultos detectados por citología de esputo en sus estadios muy iniciales 0-I de carcinoma *in situ* (TisN0M0) y microinvasivos (T1N0M0). Aunque los resultados de supervivencia del tratamiento quirúrgico fueron muy buenos, la cirugía no dejó de tener importantes inconvenientes, como es una mortalidad operatoria asociada al procedimiento del 5,6%. En esa misma serie, a un 70% de los pacientes se les realizó una lobectomía, a un 13%, una bi-

lobectomía y a un 17 %, una neumonectomía. El coste, en términos de amputación de tejido pulmonar funcional, que la cirugía supuso para esos pacientes fue muy relevante. Un 22 % de esos mismos pacientes desarrollaron en los siguientes años un segundo carcinoma metacrónico, cuyo tratamiento fue dificultado por la cirugía previa realizada⁽²¹⁾. Las ventajas de la ablación endobronquial es la actuación mínimamente invasiva, sin heridas quirúrgicas, con recuperación rápida e impacto mínimo en la vida del paciente. La gran ventaja del abordaje endoscópico es que evita la amputación de tejido pulmonar, permitiendo una mejor calidad de vida y haciendo posibles las reintervenciones. Queda por precisar la efectividad de las técnicas broncoscópicas para erradicar el carcinoma. Si las técnicas de broncoscopia intervencionistas aplicadas en estos tumores en estadios muy iniciales lograran tasas de supervivencia elevadas superponibles a las resecciones quirúrgicas, su elección frente a la cirugía abierta sería clara, ya que permitiría salvar gran cantidad de tejido funcional con un coste económico y biológico muy inferior. En las siguientes secciones analizaremos en detalle en qué carcinomas se puede indicar un tratamiento endoscópico y cómo tenemos que estadiar esas lesiones para acercarnos a los resultados de las series quirúrgicas.

Definición de carcinoma superficial microinvasivo radiológicamente oculto

Existe un grupo muy reducido de carcinomas del epitelio bronquial que son diagnosticados en fases muy precoces de su evolución cuando todavía, por sus pequeñas dimensiones, no han podido desarrollar síntomas o estos han sido mínimos. En las contadas series en que se analizan estos tumores su incidencia se sitúa entre un 0,96 %⁽²²⁾ a un 1,4 %⁽²³⁾. Por tanto, constituyen una porción muy pequeña de los carcinomas de pulmón intervenidos. Watanabe, en los 14 años que cubre su serie de carcinomas de pulmón resecaos por toracotomía, sólo operó a 27 pacientes en este estadio⁽²⁴⁾. Su diagnóstico suele hacerse por ci-

tología o broncoscopia y dentro de programas de detección precoz, que incluyen la citología de esputo y, recientemente, la broncoscopia con autofluorescencia.

La terminología que se emplea para describirlos es variada, con leves cambios entre unas definiciones y otras. La primera descripción precisa de estos tumores la realizó el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas⁽²⁵⁾ en el “Atlas de Patología Tumoral” publicado en 1995. El carcinoma *in situ* se definía como la transformación maligna de todas las capas celulares del epitelio, que mostraban atipias nucleares con ausencia de cilios y pérdida de su polaridad, que respetaba la membrana basal sin invadir el tejido circundante. En el mismo Atlas, junto al carcinoma *in situ*, se definía el carcinoma microinvasivo como aquel con las mismas características histológicas que el carcinoma *in situ*, pero que rompía la membrana basal infiltrando la pared bronquial en unos pocos milímetros sin afectar al músculo ni al cartilago. La siguiente expresión que se usó fue la de carcinoma bronquial superficial de pulmón (en inglés *superficial endobronchial lung cancer*, SELC). Esta denominación se aplica a tumores que, tanto macroscópicamente como microscópicamente se limitan a la luz del bronquio, sin mostrar crecimiento o invasión por fuera de la pared bronquial⁽²²⁾. Este término se empleó por primera vez en la revisión del Sistema Internacional de Estadificación del cáncer de pulmón publicada en 1988 y realizada por el *American Joint Committee*⁽²⁶⁾. Se hacía una excepción con los carcinomas *in situ* y tumores superficiales cuya invasión se limitaba a la pared bronquial, que se seguían clasificando como Tis o T1 independientemente de su localización en el árbol bronquial. Esta definición se ha mantenido sin cambios en la quinta edición publicada en 1997⁽²⁷⁾ y en la última, séptima edición del 2009⁽²⁸⁾. Existen otras dos definiciones más operativas dirigidas a planificar un tratamiento endoscópico, la más importante fue desarrollada por la Sociedad Japonesa del Cáncer de Pulmón, que creó el acrónimo CELC (*Central Early Lung cancer*)⁽²⁹⁾, en esta clasificación se

TABLA 3. Definiciones operativas y estadificación del carcinoma de pulmón incipiente de situación central radiológicamente oculto que permiten realizar tratamientos con intención curativa

Criterios	Clasificación del cáncer de pulmón incipiente de situación central de la Sociedad Japonesa de cáncer de pulmón (CELCC)*	Clasificación del cáncer de pulmón radiológicamente oculto ROLC de Vonk-Noordegraaf**	Técnicas de elección en la estadificación del ROLC, en la planificación de la terapia endobronquial y en el seguimiento
Broncoscópicos	Localización en un: <ul style="list-style-type: none"> • bronquio subsegmentario • bronquio segmentario • bronquio lobar • tráquea 	Los bordes de la lesión deben de ser visibles tanto en broncoscopia con luz blanca como en autofluorescencia	Vídeo-broncoscopio de alta definición con banda estrecha
	Los bordes de la lesión deben de ser visibles	El tamaño de la tumoración debe de ser ≤ 10 Mm en su eje mayor	Broncoscopia con autofluorescencia
	El tamaño de la tumoración debe de ser ≤ 20 Mm en su eje mayor	Biopsia de carcinoma microinvasivo excluyéndose los carcinomas <i>in situ</i>	Ultrasonografía endobronquial USEB para valoración de la profundidad de infiltración
	Biopsia de carcinoma escamoso		
Clínicos	Radiológicamente oculto en Rx y TC de tórax	Radiológicamente oculto en TC de tórax de alta resolución	Ultrasonografía endobronquial USEB para valoración de los ganglios linfáticos
	Ausencia de metástasis linfáticas	Ausencia de metástasis linfáticas	TACAR
	Ausencia de metástasis a distancia	Ausencia de metástasis a distancia	PET-TC

*Kanehara 2000 Japan LC Society Clasificación of Lung Cancer Central Early Lung Cancer (CELCC)⁽⁶⁹⁾.

**Vonk-Noordegraaf 2003⁽¹²⁾.

usan tanto criterios clínicos como radiológicos (Tabla 3). Existe una segunda definición ROLC (*Radiographically Occult Lung Cancer*) prácticamente sinónima de la anterior, pero que ha sido empleada de una forma más amplia y menos precisa para describir cualquier lesión no visible con técnicas de imagen⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Sin embargo, recientemente se ha usado el término ROLC de forma más restrictiva y precisa aplicándose al carcinoma superficial que no supere los 10 mm; se han excluido los carcinomas *in situ* y se han exigido dos condiciones más, de acuerdo con la nueva tecnología disponible, que la lesión examinada con autofluorescencia sea accesible a un tratamiento endobronquial y que, realizada a un tratamiento endobronquial y que, realizada una TAC de alta resolución, la lesión siga siendo invisible⁽¹²⁾. La utilidad de ambas definiciones

es que permiten identificar los carcinomas que más se pueden beneficiar de un tratamiento endoscópico con fines curativos.

Clínica de presentación

La población en la que aparecen este tipo de lesiones son pacientes con tabaquismo intenso y de larga duración, con consumo de más de 30 paquetes año, aunque no hay un nivel de hábito tabáquico por debajo del cual se puedan excluir. Son tumores asintomáticos o paucisintomáticos, que quedan enmascarados dentro del cuadro de EPOC. La norma es que sean un hallazgo casual o se detecten dentro de un programa de cribado con utilización de la citología de esputo o técnicas de autofluorescencia. El único síntoma precoz que puede

llevar a su diagnóstico es el episodio aislado de un esputo hemoptoico. Cuando son sintomáticos sus síntomas son inespecíficos, tos, expectoración, sibilancias o dolor torácico⁽²²⁾. Muchos de estos tumores son sincrónicos o metacrónicos a otros cánceres de pulmón y constituyen un hallazgo casual de la broncoscopia de estadificación preoperatoria o de seguimiento. La incidencia de carcinomas sincrónicos es de un 7-14 % y la de lesiones metacrónicas, de aproximadamente 5 % por año⁽³⁰⁾. La asociación de estos tumores con la EPOC es muy clara y fuerte, como lo muestran los estudios de cribado para detección precoz realizados en pacientes de EPOC con fuerte consumo de tabaco, donde se encuentra una prevalencia del cáncer de pulmón de un 2 %, con una incidencia de nuevos casos en los siguientes 5 años entre el 2 y 3 %⁽³³⁾.

Métodos de diagnóstico

Hay tres procedimientos diagnósticos que permiten la identificación de los CELC o ROLC son la citología de esputo, la broncoscopia convencional y la broncoscopia con autofluorescencia. Recientemente se han añadido distintas técnicas de broncoscopia con análisis de imagen avanzado⁽³⁴⁾, de las que todavía es pronto para tener una perspectiva de su rentabilidad. Entre ellas cabe destacar el videobroncoscopio de alta definición con imagen de banda estrecha y la tomografía por coherencia óptica.

La citología de esputo es una técnica que llega a tener una sensibilidad del 100 % para la detección de carcinomas escamosos de las vías aéreas centrales⁽³⁵⁾. Es, por tanto, una técnica ideal para detectar esos carcinomas, no así los adenocarcinomas de situación periférica en el parénquima pulmonar. A pesar de esa limitación, sigue siendo una herramienta de diagnóstico importante, ya que el carcinoma escamoso suele comprender un 17-29 % de los cánceres de pulmón⁽³⁶⁾. La citología de esputo hecha con el método de Saccomanno^(37,38) seguida de la tinción de Papanicolaou⁽³⁹⁾ permite el estudio de las células descamadas procedentes del epitelio

respiratorio y de esa forma detectar de forma precoz el carcinoma⁽⁴⁰⁾. Este método tiene una sensibilidad de un 60-70 % y es conocido como la "broncoscopia de los pobres"^(35,41). La citología es más efectiva cuando se recoge el esputo inicial de la mañana durante 3 días seguidos⁽⁴²⁾. El análisis citológico permite clasificar los esputos en siete categorías: normal, metaplasia escamosa, leve displasia, moderada displasia, grave displasia, carcinoma *in situ* y finalmente carcinoma invasivo⁽⁴³⁾. Los métodos de Saccomanno permitieron establecer una historia natural del desarrollo del cáncer de pulmón de origen escamoso. Definieron claramente que los cambios citológicos en el esputo, como la displasia grave, preceden en 4-5 años al desarrollo franco de un carcinoma de pulmón, permitiendo por tanto su detección precoz o en fases iniciales⁽³⁷⁾. A la inversa, la ausencia de anomalías citológicas en el esputo tiene un alto valor predictivo negativo del 94 % de tener carcinoma escamoso de las vías aéreas centrales⁽³⁵⁾. El valor de la citología para detectar los carcinomas escamosos de situación central queda aun más reafirmado por los estudios prospectivos aleatorios realizados por el Instituto Nacional del Cáncer en EE.UU. (INC) en los años 70. En estos estudios se asignaron aleatoriamente los pacientes a dos grupos, uno con citología de esputo cada cuatro meses y otro sin citología. El examen citológico incrementó el diagnóstico de los carcinomas de pulmón en un 28 %⁽⁴⁴⁾. En esos ensayos clínicos y en el estudio Checoslovaco⁽⁴⁵⁾ la citología de esputo no disminuyó la mortalidad por cáncer de pulmón. Esto llevó a un abandono de la citología de esputo y a una infrutilización de la técnica. Las conclusiones del estudio realizado por el INC han sido revisadas recientemente, encontrándose que la citología por sí sola permitió el diagnóstico en un 50 % de los casos. Los carcinomas detectados por citología estaban en un estadio más precoz, traducándose en una reducción de la mortalidad en los carcinomas escamosos y en los grandes fumadores, si bien esa reducción fue de sólo un 10 %⁽⁴⁶⁾. El examen de nuevos marcadores moleculares relacionados con el

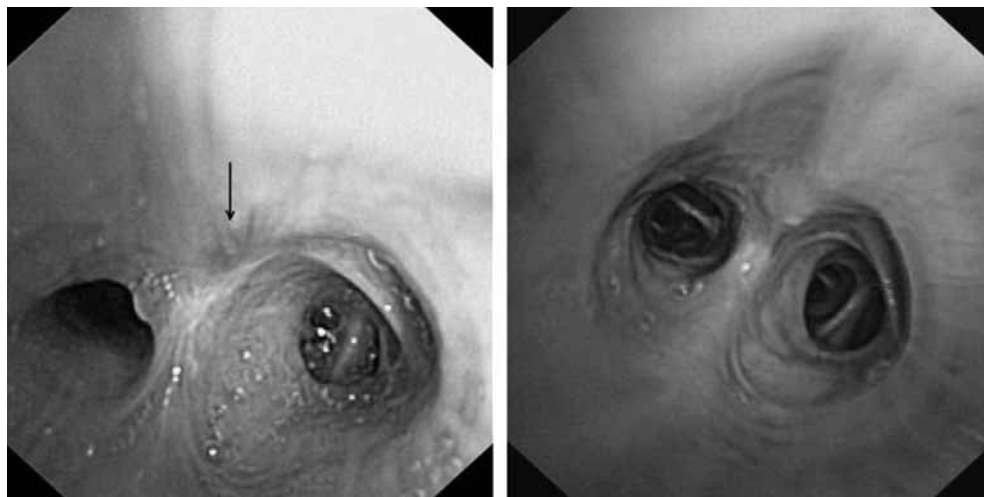


FIGURA 3. Visión macroscópica de un carcinoma superficial. Carcinoma epidermoide de 8 mm en el segmento 8 del LID, con leve engrosamiento de la mucosa, antes y a los 2 años de tratamiento con láser Nd-YAG (ver en color en págs. finales).

cáncer de pulmón en el esputo ha revitalizado el interés por esta técnica^(47,48). Por ejemplo, los microRNA analizados en esputo han permitido diagnosticar carcinomas de pulmón con una sensibilidad del 70 % y una especificidad del 100 %⁽⁴⁹⁾.

La broncoscopia convencional con luz blanca es el siguiente paso después de la citología que nos permite llegar al diagnóstico de las lesiones premalignas y de los carcinomas en estadio 0-I. Sin embargo, las displasias y el carcinoma *in situ* son lesiones de la mucosa respiratoria difíciles de identificar, por su escaso tamaño y los mínimos cambios en la coloración y el grosor de la mucosa que producen (Fig. 3). Por tanto, las opciones de llegar a una identificación correcta por broncoscopia convencional son sólo de un 30 %⁽⁵⁰⁾. Existe además una importante variabilidad interobservador. Esas dificultades han llevado a buscar nuevas técnicas de imagen que mejoren la precisión de la broncoscopia en el diagnóstico de las lesiones malignas en sus estadios iniciales y de las lesiones premalignas. Entre las técnicas de imagen introducidas se encuentran la autofluorescencia, el videobroncoscopio de alta definición con visualización de banda estrecha y la tomografía por coherencia óptica.

El sistema de autofluorescencia (LIFE) fue desarrollado a principios de los años 90^(51,52). El principio en que se basa fue descrito previamente por Lycette en 1965, quién describió la diferente intensidad de la fluorescencia emitida entre el tejido normal y el maligno⁽⁵³⁾. El mecanismo se basa en que la mucosa normal, cuando se ilumina con luz láser azul, emite una autofluorescencia de color verde (500-600 nm); por el contrario, los tejidos malignos carecen de fluorescencia. Amplificando la diferente intensidad de fluorescencia se pueden identificar las zonas patológicas. En España existen varios modelos de broncoscopios con autofluorescencia, son el Xillin LIFE-lung⁽⁵⁴⁾, el Karl Storz D-Light⁽⁵⁵⁾, el Pentax SAFE-1000⁽⁵⁶⁾ y su sucesor el Pentax 3000⁽²⁹⁾ y, por último, el sistema DAFE de Richard Wolf. La autofluorescencia es 1,2-6,2 veces más sensible que la broncoscopia convencional con luz blanca en detectar las displasias y los carcinomas *in situ*⁽¹¹⁾. Sin embargo, esa mayor sensibilidad lleva aparejada una menor especificidad. Otras alteraciones inflamatorias de la mucosa, infecciones y alteraciones presentes en la EPOC dan lugar a falsos positivos⁽⁵⁷⁾. Esa menor precisión puede ser problemática y traducirse en la realización de un mayor número de pruebas

diagnósticas innecesarias, aumento del coste y del riesgo al que se somete al paciente. En este momento no existe un consenso sobre cuándo y a quién hay que realizar broncoscopia con autofluorescencia. Las indicaciones se deben individualizar basándose en los riesgos y beneficios que pueden representar para un paciente determinado. Los expertos consideran que ambas técnicas de exploración, con luz blanca y con autofluorescencia, son complementarias.

El vídeobroncoscopio de alta definición combinado con la imagen de banda estrecha fue desarrollado por Shibuya, para mejorar la visualización de los patrones de vascularización de la mucosa bronquial. En concreto, permite una mejor distinción entre la displasia escamosa angiogénica y otras formas de lesiones premalignas⁽⁵⁸⁾. Se basa en el empleo de diferentes filtros de imagen combinado con una iluminación secuencial de la mucosa con luz roja, verde y azul de forma sucesiva. El resultado es una mejor discriminación espacial del patrón vascular de la mucosa bronquial. La utilización de la imagen de banda estrecha permite medir el diámetro de los vasos en las distintas lesiones, además de describir tres patrones vasculares: vasos en punteado, en espiral y en tornillo. Utilizando la banda estrecha se ha visto que el diámetro medio de los vasos se incrementa de forma significativa cuando se comparan la displasia angiogénica escamosa, el carcinoma *in situ*, el carcinoma microinvasivo y el carcinoma invasivo⁽⁵⁹⁾.

La tomografía por coherencia óptica (TCO) es una modalidad de examen óptico de alta discriminación espacial que alcanza una discriminación microscópica de 5-30 micrómetros, mediante una sonda de 1,5 mm. Colocada esta sobre la mucosa, no requiere contacto y tiene una penetración de 2-3 mm, que nos permite tener una representación de la microestructura de la misma⁽⁶⁰⁾. Se basa en la luz infrarroja y un análisis por interferometría de las ondas ópticas reflejadas. Su precisión es tal que se ha comparado a una biopsia óptica. Sin embargo su interpretación es compleja. Su uso ha permitido distinguir entre una mucosa normal y

un carcinoma o microinvasivo⁽⁶¹⁾. La medición del grosor de las diferentes lesiones malignas y premalignas de la mucosa respiratoria: hiperplasia, metaplasia, displasia, carcinoma *in situ* y carcinoma microinvasivo por TCO fue significativamente diferente, permitiendo distinguir unas lesiones de otras⁽⁶²⁾.





Otras técnicas de imagen broncoscópica que, como la TCO, mejoran la especificidad en el análisis de las lesiones premalignas y malignas de la mucosa bronquial, son el examen microscópico con fluorescencia confocal⁽⁶³⁾, la espectroscopia de fluorescencia⁽⁶⁴⁾ y la espectroscopia de reflectancia, en concreto la *Differential path length spectroscopy*. Esta última da información morfológica y funcional de la mucosa y se puede considerar complementaria de la TCO⁽⁵⁴⁾.

A pesar de todos estos avances en la imagen broncoscópica la biopsia bronquial sigue siendo el patrón de oro para enjuiciar de forma adecuada las diferentes lesiones premalignas y malignas endobronquiales. Las nuevas técnicas de imagen como la TCO, la fluorescencia confocal, la espectroscopia de fluorescencia y la espectroscopia de reflectancia sólo tienen por el momento aplicación en la investigación clínica.

Selección de pacientes, estadificación

Para que un carcinoma *in situ* o microinvasivo superficial pueda ser tratado con intención curativa debe cumplir los criterios desarrollados por la Sociedad Japonesa o los más restrictivos de Vonk-Noordegraaf (Tabla 3). Es decir, el tumor tiene que tener un tamaño limitado y no debe de tener extensión extrabronquial ni extensión linfática, ya que estas zonas quedan fuera de la acción ablativa de las terapias endobronquiales, que tienen limitada su acción terapéutica a los primeros milímetros de la pared bronquial. Para seleccionar los pacientes que cumplen esas condiciones disponemos en la actualidad de las siguientes pruebas: el vídeobroncoscopio con luz blanca, la autofluorescencia y la ultrasonografía endobronquial.

TABLA 4. Clasificación broncoscópica de las lesiones endobronquiales superficiales microinvasivas radiológicamente ocultas y su correlación con el grado de infiltración y afectación nodal

Tipo de lesión de la mucosa bronquial	Esquema	Descripción	Infiltración de la pared bronquial y afectación ganglionar
Invisible		El examen macroscópico es normal, pero el cepillado o la biopsia muestran un carcinoma	Muy baja menos de un 5% de infiltración del cartilago Si tamaño < 15 mm no infiltran el cartilago ni hay afectación ganglionar pueden tratarse con terapia endobronquial
Engrosamiento		La mucosa esta elevada frecuentemente a nivel de las carinas de bifurcación	Muy baja menos de un 5% de infiltración del cartilago Si tamaño < 15 mm no infiltran el cartilago ni hay afectación ganglionar pueden tratarse con terapia endobronquial
Nodular		La mucosa se eleva más de 2 Mm con base de implantación amplia	Más alta un 18% de infiltración del cartilago Si tamaño < 10 mm no infiltran el cartilago ni hay afectación ganglionar pueden tratarse con terapia endobronquial
Polipoide		La lesión es pedunculada moviéndose con la respiración	Más alta un 27% de infiltración del cartilago Si tamaño < 10 mm no infiltran el cartilago ni hay afectación ganglionar pueden tratarse con terapia endobronquial

Ikeda et al. 2007⁽⁹⁴⁾. Konaka et al. 1999⁽⁶⁵⁾.

Con el videobroncoscopio podemos hacer una evaluación y clasificación de los carcinomas CELC y ROLC de acuerdo con su morfología y tamaño, que se correlacionan con la profundidad de infiltración y las probabilidades de afectación ganglionar linfática (Tabla 4). Las formas nodulares o las polipoideas tienden a invadir en mayor profundidad que las invisibles o planas⁽⁶⁵⁾. Las lesiones planas y con un tamaño menor de 15 mm y las lesiones nodulares y polipoideas con un tamaño menor de 10 mm no infiltraban el cartilago y carecían de afectación linfática⁽⁶⁶⁾. La importancia del tamaño queda contrastada por los estudios anatomopatológicos de los carcinomas superficiales, en donde tamaños inferiores a 15 mm no mostraban afectación ganglionar⁽²²⁾.

La autofluorescencia, debido a su gran sensibilidad (1,2-6,2 superior a la broncoscopia

con luz blanca), permite detectar con precisión la distribución superficial de estos tumores y planificar su tratamiento con más eficacia. Sin embargo, la ultrasonografía endobroncoscópica (USEB) es muy precisa tanto en definir la extensión superficial, los bordes de la lesión, como en cuantificar la profundidad de las lesiones. La USEB con la sonda radial permite identificar 5 zonas hiperecoicas en la pared bronquial, permitiendo estimar con precisión la profundidad de infiltración de la pared bronquial⁽⁶⁷⁾. Los carcinomas *in situ* son invisibles para la USEB ya que no superan el primer reflejo ecográfico, la membrana basal.

Selección de la técnica de tratamiento y resultados

Casi todas las técnicas que permiten el tratamiento de los carcinomas de pulmón con

TABLA 5. Profundidad del efecto térmico y fotodinámico

Tipo de terapia		Efecto	
Coagulación de argón plasma	Arco eléctrico por ionización del gas argón	Coagulación en superficie	2-3 mm
Electrocauterio	350 kHz	Corte y coagulación	2-3 mm
Láser de Nd-YAG	1.064 nm	Coagulación Vasos 0,5 mm	10 mm
Láser diodo	630 nm	Activación del porfímero sódico/terapia fotodinámica	6 mm

finés paliativos en las obstrucciones bronquiales sintomáticas permiten el tratamiento con intención curativa. En principio, de una forma teórica, las técnicas endoscópicas de ablación con mayor capacidad de penetración en la pared bronquial son las ideales para lograr un tratamiento adecuado de los carcinomas *in situ* y microinvasivos definidos como ROLC o CELC. Las técnicas con mayor capacidad de penetración son la terapia fotodinámica, la braquiterapia y el láser de Nd-YAG, que alcanzan entre 5 y 10 mm de profundidad (Tabla 5).

En la práctica se han empleado casi todas las técnicas endoscópicas de ablación para el tratamiento de los carcinomas ROLC. Se ha descrito el uso de la terapia fotodinámica^(68,69), el láser de Nd-YAG⁽⁷⁰⁻⁷²⁾, el electrocauterio⁽⁷³⁾, la braquiterapia⁽⁷⁴⁾, la crioterapia⁽⁷⁵⁾ y la coagulación por plasma de argón⁽¹²⁾.

En todas estas series, las remisiones completas (RC) tras el tratamiento inicial fueron muy altas. Después de aplicar braquiterapia a 18 pacientes, 15 (83%) alcanzaron RC⁽⁷⁴⁾. El empleo de crioterapia en 35 pacientes logró la RC en 35 (91%)⁽⁷⁵⁾. Estos resultados iniciales indican que cualquiera de estos procedimientos permite una destrucción de los carcinomas *in situ* y los microinvasivos que no superen el cartilago bronquial y puedan ser clasificados como ROLC o CELC. La terapia que cuenta con la mayor experiencia en su aplicación es la terapia fotodinámica, usando como fotosensibilizante el porfímero de sodio (Photofrin™). Sin embargo, a pesar de los buenos resultados

a corto y a largo plazo, su uso, fuera de Japón, no se ha extendido por el elevado coste del procedimiento y la fotosensibilización prolongada que sufren los pacientes.

La terapia fotodinámica tiene un índice de remisiones completas iniciales muy alto, entre el 95-67%, dependiendo del tamaño del tumor y de la visibilidad de sus márgenes. El tamaño máximo para lograr altas remisiones completas se sitúa en los 10 mm. A largo plazo, entre un 13-44% recidivan con un tiempo libre de enfermedad hasta la recurrencia de 2,7-4,1 años. La experiencia en usar este tratamiento en pacientes quirúrgicos es muy limitada para poder sacar conclusiones⁽¹¹⁾. Los resultados a largo plazo de las otras modalidades de tratamiento son similares a los de la terapia fotodinámica, indicando probablemente que una correcta selección de los pacientes es el punto crucial más que el tipo de terapia aplicada (Tabla 6).

Tratamiento endobronquial con intención paliativa del cáncer de pulmón con obstrucción sintomática de las vías aéreas centrales

En España se diagnostican aproximadamente unos 20.000 nuevos casos de cáncer de pulmón cada año. De los nuevos casos, sólo el 15% son, finalmente, intervenidos. El 75% restante no son susceptibles de resección por criterios de riesgo quirúrgico o criterios oncológicos de irreseccabilidad. De estos, una proporción no bien determinada,

TABLA 6. Resultados de las principales series de tratamiento del carcinoma superficial con fines curativos, incluyendo una serie quirúrgica

Procedimiento	Referencia	Lesiones tratadas	Respuesta	Supervivencia en meses
Terapia fotodinámica	(95)	14	RC: 13/14 (93 %)	7-59
	(96)	59	RC: 50/59 (85 %)	2-32
	(97)	39	RC: 25/39 (64 %)	4-169
Electrocoagulación	(73)	15	RC: 12/15 (80 %)	16-43
Láser Nd-YAG	(72)	23	RC: 23/23 (100 %)	-
Cirugía de resección	(21)	54	RO: 54/54 (100 %)	91 % a los 5 años (22 % segundos primarios)

que se estima entre un 20-30 %, desarrollarán complicaciones de la vía aérea en algún momento de su evolución. Un grupo más reducido de estos pacientes con afectación endobronquial se presentarán con un cuadro sintomático grave que precisará de la aplicación preferente o urgente de técnicas de broncoscopia terapéutica con fines paliativos. La patología más importante que requiere de esa intervención es la obstrucción maligna de las vías aéreas centrales, tráquea y bronquios principales, ya sea por crecimiento endoluminal o por compresión extrínseca desde adenopatías o por una combinación de ambos procesos etiopatogénicos. El procedimiento de elección que permite tratar a estos pacientes es la broncoscopia rígida bajo anestesia general. A través del broncoscopio rígido se puede emplear el broncoscopio y aplicar todo al armamento terapéutico disponible, láseres, diatermia, crioterapia, terapia fotodinámica y endoprótesis. El objetivo último, independientemente de la tecnología que se emplee, es lograr la repermeabilización de la vía aérea, restaurando su diámetro, disminuyendo o eliminando la estenosis maligna, que muchas veces se estabiliza con la implantación de una endoprótesis para evitar la reestenosis temprana y lograr un beneficio más prolongado.

Otras complicaciones más infrecuentes que pueden necesitar de tratamiento endobronquial son la hemoptisis y la neumonía obstructiva, que no responde a la antibioterapia.

Clinica de presentación

La manifestación más habitual de la obstrucción maligna de las vías respiratorias centrales, si excluimos la tos, es la disnea. El grado de disnea que causan recorre todo el rango desde la disnea de esfuerzo al subir las cuestas, a la disnea en llano con la marcha, a la disnea con los esfuerzos pequeños, como el aseo, hasta llegar a ser, en su máxima expresión, de mínimos esfuerzos. En estos casos el paciente permanece recluido en su silla de ruedas o encamado. La disnea suele ser de desarrollo progresivo pero, llegado un momento en que el diámetro de la vía aérea es crítico, por debajo de 4-3 mm, cualquier suceso banal, como un tapón mucoso, puede precipitar el cuadro asfíctico vital. Cuando el paciente llega a este punto, suele mostrar estridor tanto inspiratorio como espiratorio, roncus con retención de secreciones, aumento acusado del trabajo respiratorio, taquipnea y uso de la musculatura auxiliar. Si el paciente llegara a este punto, la actuación urgente es necesaria. Otras expresiones de la obstrucción maligna son la atelectasia, la neumonía obstructiva y la hemoptisis.

El grado de trabajo respiratorio que experimenta el paciente depende de varios factores. Estos son: el grado de EPOC subyacente, la localización de la estenosis maligna, el diámetro de la misma y la existencia de otras comorbilidades que causen disnea, como el derrame pleural o la linfangitis carcinomatosa. La localización de la estenosis determina la

clínica de presentación. Las estenosis malignas de localización traqueal o situadas en la carina con compromiso bilateral suelen cursar con un cuadro de compromiso respiratorio grave que progresa a un cuadro asfíctico que precisa de broncoscopia urgente. En estos pacientes su calidad de vida se ve muy afectada, tienen una tolerancia mínima al ejercicio, con disnea incluso con el habla y llegan a experimentar angustia y pánico por su sensación de sofocación inminente. Cuando la afectación es distal a la carina en los bronquios lobares o principales la disnea sigue siendo la manifestación principal, pero pueden sufrir de cuadro infeccioso con fiebre, debido a la neumonía obstructiva, y también de hemoptisis sintomática. En estos casos el pulmón contralateral salva al paciente del cuadro asfíctico vital y da un margen para la planificación terapéutica.

Selección de los pacientes, indicaciones

Los pacientes que más se benefician de las técnicas de reopermeabilización bronquial son los que tienen una obstrucción localizada de la vía aérea sin otras causas de disnea añadidas, como son el embolismo pulmonar, la linfangitis carcinomatosa, la neumonitis actínica, el derrame pleural, el taponamiento cardíaco, etc., entre las muchas que pueden sufrir estos pacientes. El criterio de selección más importante es la localización de la estenosis maligna, obteniendo el máximo beneficio de la reopermeabilización las obstrucciones que asientan, por este orden: en la tráquea, en la carina traqueal, en el bronquio principal derecho, en el principal izquierdo y en el bronquio intermediario. La efectividad de la recanalización, que realizada en la tráquea, en el bronquio principal derecho y en el izquierdo es de un 97, 95, 92 %, respectivamente, disminuye hasta un 60-70 % cuando la lesión obstructiva se sitúa a nivel lobar⁽⁷²⁾. El lóbulo menos susceptible de permeabilización es el LSD, por su angulación con respecto al broncoscopio rígido. El objetivo prioritario debe ser el tratamiento sintomático del paciente dirigido a mejorar su calidad de vida, no tanto

la mejoría de la supervivencia, aunque el aumento de la supervivencia es obvio al salvar al paciente de una complicación grave. Las técnicas de recanalización han demostrado que son útiles incluso en los pacientes que han precisado ingreso en UCI por cuadro de insuficiencia ventilatoria aguda, permitiendo la retirada de la ventilación mecánica y su salida de los cuidados críticos⁽⁷⁶⁾. Los métodos principales que permiten seleccionar al paciente son una correcta valoración clínica, la broncoscopia, las curvas de flujo-volumen y la TAC helicoidal con reconstrucción en 3D⁽⁷⁷⁾. Este tiene su máxima rentabilidad cuando se realiza con contraste. La visualización de una obstrucción vascular simultánea con la bronquial, contraindica la permeabilización bronquial, ya que no mejoraríamos la oxigenación, sólo aumentaríamos la ventilación de un espacio muerto. Las curvas flujo-volumen son menos prácticas ya que pueden ser de difícil interpretación⁽⁷⁸⁾.

La valoración clínica no es fácil y requiere grandes dosis de juicio clínico para no someter al paciente a pruebas diagnósticas innecesarias y, al mismo tiempo, no infravalorar una estenosis maligna, que podría beneficiarse de un tratamiento endoscópico. Para evaluar la disnea en estos pacientes se aconseja hacer un diagnóstico diferencial paso a paso que excluya las múltiples causas de disnea⁽⁷⁹⁾. En ese contexto no hay que olvidar que la broncoscopia diagnóstica es una exploración fácilmente realizable y muy eficaz en excluir una obstrucción central de la vía aérea. La resolución de las obstrucciones tráqueo-bronquiales es de los escenarios clínicos donde la medicina puede tener un mayor impacto en la sintomatología y calidad de vida del paciente. En la tabla 7 se resumen los principales criterios broncoscópicos que permiten seleccionar los mejores candidatos para las técnicas de reopermeabilización con fines paliativos. Después de la disnea, el síntoma que más puede beneficiarse de la terapia endobronquial es la hemoptisis. Al igual que en la anterior, el método diagnóstico de elección es la broncoscopia⁽⁷⁹⁾.

TABLA 7. Criterios bronoscópicos y clínicos que permiten seleccionar los mejores candidatos para las técnicas de reperfmeabilización con fines paliativos

Indicaciones	Desventajas o contraindicaciones
Obstrucción tumoral localizada en la tráquea o bronquios principales	Obstrucción de longitud superior a 40 mm
Existencia de luz bronquial distal a la estenosis	Pérdida del marco anatómico por infiltración masiva
Parénquima distal funcionante	Obstrucción tumoral de la arteria pulmonar
Cuadro asfíctico o disnea grave	Disnea leve o de poca magnitud

Selección de la técnica de permeabilización de la vía aérea y resultados

La selección de la terapia endobronquial debe realizarse teniendo en cuenta criterios clínicos, de disponibilidad de la técnica en el entorno donde se atiende al paciente y de la experiencia del endoscopista.

Muchas de las técnicas son competitivas entre sí, realizando los mismos objetivos con procedimientos distintos, mientras que otras son complementarias. Un ejemplo de uso complementario son las endoprótesis, que pueden usarse después de un tratamiento de reducción tumoral intraluminal, ya sea con el láser o con electrocoagulación, para mejorar los resultados o estabilizar a largo plazo la vía aérea (Fig. 4). Desde el punto de vista clínico, los dos elementos a considerar son la urgencia del tratamiento y el tipo de síntoma a paliar. Si el estado del paciente es crítico, se debe optar siempre por terapias de efecto inmediato. Si se persigue reperfmeabilizar la vía aérea, las técnicas mecánicas o por transferencia de energía son las de elección. Si se busca el control de la hemoptisis, los tratamientos más eficaces son la coagulación con argón plasma y la braquiterapia, uno de acción inmediata y otro de acción diferida. Los resultados de reperfmeabilización de las estenosis malignas son excelentes con el láser de Nd-YAG, 93 % de efectividad⁽⁷²⁾, o con la electrocoagulación, 96 % de efectividad⁽⁸⁰⁾. Los resultados son casi superponibles, existiendo una experiencia mucho más amplia con el láser de Nd-YAG. Estos resultados no

se pueden lograr con el resto de las técnicas que, al no tener un efecto inmediato, pierden eficacia.

RADIOFRECUENCIA PULMONAR

Justificación

El cáncer de pulmón se encuentra a la cabeza entre las causas de muerte por neoplasia a nivel mundial⁽⁸¹⁾. El 80 % de ellos son carcinomas no de células pequeñas, y el tratamiento de elección lo constituye la resección anatómica (lobectomía *versus* neumonectomía) con linfadenectomía mediastínica.

Sin embargo, al diagnóstico, muchos pacientes no son subsidiarios del tratamiento quirúrgico bien, por lo avanzado en la estadiificación como por la co-morbilidad presente⁽⁸²⁾.

Además, recordemos que el parénquima pulmonar es un tejido donde las metástasis asientan con gran frecuencia. La metastasectomía, cuando está indicada, es el tratamiento de elección aunque también cuenta con importantes limitaciones.

Como alternativas terapéuticas han surgido distintas técnicas en los últimos años, entre las que cabe citar la **ablación por radiofrecuencia (RF)**. Desde que Dupuy et al.⁽⁸³⁾, en el año 2000, describieron la ablación de lesiones pulmonares mediante RF, la técnica se ha impuesto paulatinamente como una más dentro del arsenal terapéutico en el manejo multidisciplinar de los tumores pulmonares primarios y metastásicos. Así, su uso se ha incrementado de una forma exponencial desde esa primera descripción por Dupuy, estimándose que, en el

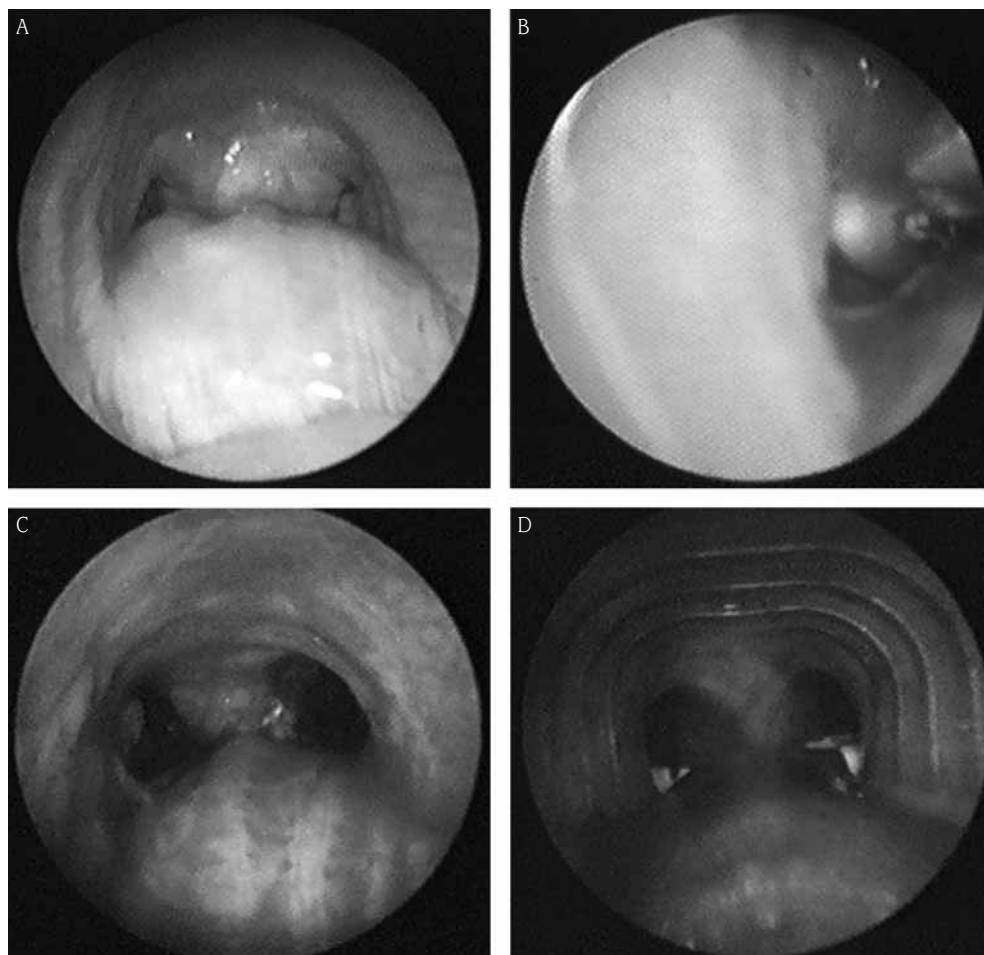


FIGURA 4. Secuencia de tratamiento endobronquial en una obstrucción central por carcinoma. A) Obstrucción inicial antes de aplicación de la terapia endobronquial. B) Aplicación del láser Nd-YAG. C) Resultado tras láser, los bronquios están repermeabilizados, pero persiste la compresión extrínseca de la membranosa. D) Resultado final con endoprótesis en Y (Freitag) (*ver en color en págs. finales*).

año 2010, se superaron los 150.000 pacientes por año⁽⁶⁴⁾. Los trabajos publicados hasta ahora sugieren que la ablación por radiofrecuencia es segura y eficaz, en pacientes muy bien seleccionados, en lograr la eliminación del tumor pulmonar en sus estadios iniciales cuando la cirugía no es factible debido a la presencia de comorbilidad⁽⁶⁵⁾, teniendo un potencial de curación definitiva en los estadios iniciales, sin afectación ganglionar. A pesar de su uso creciente, existe una ausencia de estandarización tanto en sus indicaciones, como en la

valoración de los resultados, que impiden la comparación de los mismos entre unas publicaciones y otras. Para superar esa dificultad la Sociedad de Radiología Intervencionista ha propuesto una serie de definiciones y de descripciones para mejorar la uniformidad en la comunicación de resultados⁽⁶⁵⁾.

Mecanismo de acción de la radiofrecuencia

El pulmón constituye un medio idóneo para aplicar la RF al estar lleno de aire, excelente aislante del calor producido por la ra-

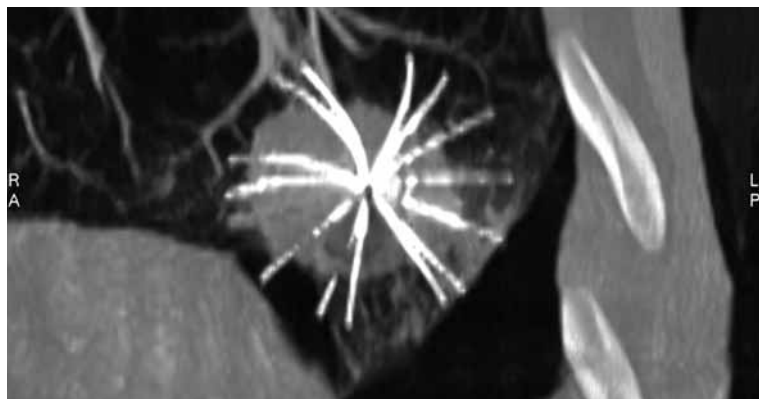


FIGURA 5. Apertura del paraguas del electrodo consiguiendo una adecuada cobertura de la lesión pulmonar.

diofrecuencia, permitiendo una termoablación más selectiva.

Durante la RF el paciente constituye parte de un circuito eléctrico. La colocación de un electrodo en forma de paraguas que engloba la lesión (Fig. 5) a tratar y un margen de seguridad permite la rápida oscilación de iones que es transmitida al tejido circundante. Cuando la temperatura supera los 57°C se produce la necrosis coagulativa, que provoca la muerte celular.

La principal desventaja del pulmón es su rica irrigación que puede reducir el calor en la zona diana al disiparlo, reduciendo la adecuada necrosis en la zona.

La elección del tipo y tamaño del electrodo varía en función de la lesión y las preferencias del radiólogo que realice la prueba.

Indicaciones y contraindicaciones: el candidato idóneo

Como toda técnica, presenta una serie de indicaciones y contraindicaciones que exponemos a continuación.

Indicaciones

Pacientes con co-morbilidad que contraindique el tratamiento quirúrgico o la no aceptación de dicho tratamiento por el paciente, y que cumplan uno o varios de los siguientes criterios:

- Tumores malignos pulmonares (primarios o metastáticos).
- Tumores de pared torácica.

- Complementario a la quimioterapia y/o radioterapia en ausencia de respuesta.
- En combinación con la radioterapia en reducción de masa tumoral en neoplasias de gran tamaño.
- Paliación del dolor en metástasis óseas y tumores de Pancoast.
- Paliación de otros síntomas derivados del tumor.
- En pacientes con toracotomías previas y en los que sea previsible la posibilidad de recurrencia para preservar el parénquima pulmonar.

Criterios de exclusión

- Lesiones de predominio endobronquial visibles en endoscopia.
- Progresión de enfermedad oncológica a otros niveles, excepto en la indicación de terapia paliativa.
- Pacientes con neumonectomía previa.
- Hipertensión pulmonar severa.
- FEV₁ < 600 ml.
- Existencia de bullas circundantes a la lesión.

Candidato idóneo

- Tumor pequeño (< 3 cm de diámetro máximo).
- Distancia al mediastino > de 2 cm.
- FEV₁ > 1.500 ml.
- Lesión rodeada de parénquima pulmonar.
- Mínima co-morbilidad.

Técnica de la radiofrecuencia

Preparación de los pacientes y técnica

Debe realizarse una valoración previa por parte del clínico y del anestesiólogo. Una analítica preoperatoria, unas pruebas funcionales respiratorias, una broncoscopia y una TC reciente, son los estudios básicos para el paciente ya aceptado para la prueba.

Deben retirarse fármacos antiagregantes y anticoagulantes 5 días antes de la prueba⁽⁸⁶⁾.

La valoración de una adecuada cobertura antibiótica previa a la RF en pacientes con válvulas cardíacas o prótesis es fundamental. Es recomendable la administración de antibióticos y broncodilatadores tras la RF en pacientes con morbilidad o enfermedad pulmonar crónica.

Durante la técnica, una adecuada sedación consciente es el procedimiento anestésico de elección. La combinación con catéteres paravertebrales, bloqueos nerviosos o epidural torácica proporcionará un buen nivel de analgesia y confort del paciente durante y tras la RF.

El uso de presión positiva ventilatoria se ha asociado a la existencia de hemorragia pulmonar y fistulas pleurales persistentes⁽⁸⁷⁾.

Una cuidadosa valoración debe preceder al posicionamiento del paciente y colocación del electrodo. La posición en decúbito supino o prono es aconsejada. Por supuesto, debe contarse con un diagnóstico histopatológico previo, o aprovechar el momento para la toma de muestras.

Antes de la punción, debe tenerse en cuenta la posición de la estructura ósea de la caja torácica, la localización de las cisuras pulmonares y la topografía de los vasos intrapulmonares y mediastínicos. En las lesiones subpleurales debe procurarse una mínima ablación de la pleura parietal y de la pared torácica.

El paciente debe monitorizarse y en la sala debe disponerse del material necesario para una posible intubación orotraqueal y resucitación cardiopulmonar.

La técnica se realiza en la sala de TC con visión directa, de esta forma se controla la adecuada posición del electrodo en cada mo-

mento y la existencia de complicaciones en tiempo real.

Tras la ablación adecuada, se comprueba la existencia de un halo de 5-10 mm en todas las direcciones que confirma la idoneidad del procedimiento.

Al finalizar el paciente pasa a la sala de despertar y, posteriormente, a la sala de hospitalización. En nuestro centro, realizamos una TC de control la mañana siguiente tras lo que el paciente es dado de alta, continuando un seguimiento en consultas externas.

Complicaciones

Según aumenta el número de procedimientos referidos en la literatura, aparecen nuevas complicaciones, todas ellas plausibles desde el punto de vista fisiopatológico y técnico, y, generalmente, resueltas con tratamiento médico o drenaje torácico.

El neumotórax es la más frecuente, con un rango en la literatura de alrededor del 30 %⁽⁸⁸⁾. Generalmente es detectado en la misma sala de TC o en las 2 primeras horas tras el procedimiento, y en muchos casos requiere un drenaje endopleural al tratarse de pacientes con escasa reserva funcional respiratoria.

El derrame pleural es frecuente, aunque suele aparecer a los pocos días y no precisa más que un adecuado seguimiento clínico. Aunque la hemorragia pulmonar circundante a la zona de necrosis es frecuente, la hemoptisis es rara, de escasa cuantía y autolimitada.

La ablación de lesiones cercanas o en contacto con la pleura parietal provoca un dolor pleurítico subsidiario de tratamiento médico (suele controlarse con antiinflamatorios no esteroideos) durante 3-7 días. Estos casos se benefician de la colocación de un dispositivo de bloqueo analgésico por los anestesiólogos (catéter paravertebral, epidural o bloqueo nervioso) previo a la técnica.

Otras complicaciones son anecdóticas, como las fistulas broncopleurales persistentes, embolia gaseosa o bronquiolitis obliterante⁽⁸⁹⁾.

Una adecuada indicación de la técnica y la realización por grupos con experiencia

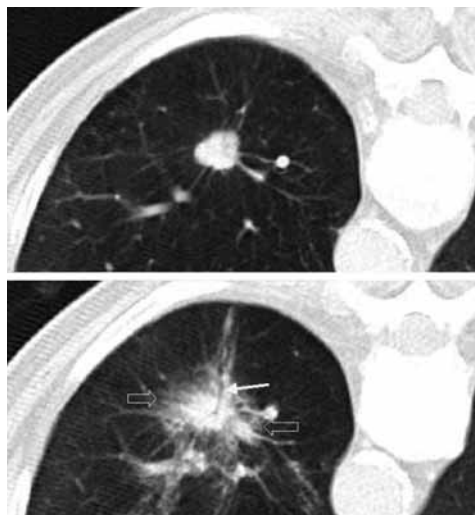


FIGURA 6. Lesión pulmonar maligna antes y después (1^{er} día) de aplicar la radiofrecuencia.

ayudarán a minimizar las complicaciones esperables.

Seguimiento tras la ablación

Tras la ablación, la TC muestra una zona de opacidad pseudonodular, correspondiente a la zona afectada por el tratamiento (Fig. 6). Durante el 1^{er} mes, se aprecia un incremento de la densidad de la opacidad que comienza por la periferia lesional. En el 3^{er} mes puede diferenciarse una zona central de cavitación rodeada por un halo de densidad aumentada (Fig. 6)⁽⁹⁰⁾. Dicha cavitación no precisa de tratamiento pues se trata de una caverna estéril que suele resolverse en 6 meses.

Normalmente a partir de entonces el seguimiento se realiza con un TC cada 6 meses. En caso de duda o crecimiento de la lesión nosotros realizamos una PET-TC (como mínimo 6 meses tras la prueba, para evitar falsos positivos debidos a los cambios inflamatorios) para evidenciar la actividad que nos haga valorar una nueva radiofrecuencia u otro tipo de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Killian G. Über direkt Bronchoskopie. *Munch Mediz Wochenschr.* 1898; 27: 844-7.

2. Jackson C, Jackson CL. *Bronchoscopy, Esophagoscopy and Gastroscopy.* edition, editor. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1934.
3. Ikeda S, Yanai N. Flexible bronchofiberscope. *Kejo J Med.* 1968; 17: 1-16.
4. Dumon JF, Reboud E, Garbe L, Aucomte F, Meric B. Treatment of tracheobronchial lesions by laser photoresection. *Chest.* 1982; 81 (3): 278-84.
5. Dumon JF. A specific tracheobronchial endoprosthesis. *Presse Medicale (Paris, France):* 1983; 18 (42): 2055-8.
6. Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest.* 1990; 97 (2): 328-32.
7. *Interventional Bronchoscopy.* 1^a ed. Bolliger CT, Mahtur PN, eds. Basel: Karger; 2000. p. 297.
8. Ayers ML, Beamis JF, Jr. Rigid bronchoscopy in the twenty-first century. *Clin Chest Med.* 2001; 22 (2): 355-64.
9. Ginsberg R, Vokes E, Ruben A. Non-small cell lung cancer. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer: principles and practice of oncology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 858-911.
10. Noppen M, Meysman M, D'Haese J, Schlessler M, Vincken W. Interventional bronchoscopy: 5-year experience at the Academic Hospital of the Vrije Universiteit Brussel (AZ-VUB). *Acta Clinica Belgica.* 1997; 52 (6): 371-80.
11. Kennedy TC, McWilliams A, Edell E, Sutedja T, Downie G, Yung R, et al. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed). *Chest.* 2007; 132 (3 Suppl): 221S-33S.
12. Vonk-Noordegraaf A, Postmus PE, Sutedja TG. Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow-up study. *Lung Cancer.* 2003; 39 (1): 49-53.
13. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Resp Crit Care Med.* 2004; 169 (12): 1278-97.
14. Mathisen DJ, Grillo HC. Endoscopic relief of malignant airway obstruction. *Ann Thoracic Surg.* 1989; 48 (4): 469-73; discussion 73-5.
15. Lunn W, Garland R, Ashiku S, Thurer RL, Feller-Kopman D, Ernst A. Microdebrider bronchoscopy: a new tool for the interventional bronchoscopist. *Ann Thoracic Surg.* 2005; 80 (4): 1485-8.

16. Marasso A, Gallo E, Massaglia GM, Onoscuri M, Bernardi V. Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis. Indications, limits, personal experience. *Chest*. 1993; 103 (2): 472-4.
17. Lee SH, Choi WJ, Sung SW, Kim YK, Kim CH, Zo JI, et al. Endoscopic cryotherapy of lung and bronchial tumors: a systematic review. *Korean J Int Med*. 2011; 26 (2): 137-44.
18. Simone CB, 2nd, Friedberg JS, Glatstein E, Stevenson JP, Sterman DH, Hahn SM, et al. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Thoracic Dis*. 2012; 4 (1): 63-75.
19. Speiser BL. Brachytherapy in the treatment of thoracic tumors. Lung and esophageal. *Hematol/Oncol Clinics North Am*. 1999; 13 (3): 609-34.
20. Cardona AF, Reveiz L, Ospina EG, Ospina V, Yepes A. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008; (2): CD004284.
21. Cortese DA, Pairolero PC, Bergstralh EJ, Woolner LB, Uhlenhopp MA, Piehler JM, et al. Roentgenographically occult lung cancer. A ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 86 (3): 373-80.
22. Chen C, Zheng H, Gao W, Zhou Y, Jiang S, Suen HC. Prognosis and staging of superficial endobronchial lung cancer: the impact of invasion depth, tumor diameter, and coexistent pneumonitis or atelectasis. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123 (12): 1505-9.
23. Terzi A, Pelosi G, Falezza G, Lonardonì A, Pasini F, Calabro F. Early hilar lung cancer—clinical aspects and long term survival. Identification of a subgroup of stage IA patients with more favorable prognosis. *Lung Cancer*. 2000; 27 (2): 119-24.
24. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Iwa T, Takashima T, Kamimura R, et al. Early hilar lung cancer: its clinical aspect. *J Surg Oncol*. 1991; 48 (2): 75-80.
25. Colby TK, Koss MN, Travis, WD. Atlas of tumor pathology. En: Humphrey P SM, Roggli V, Sheilburne J, eds. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1995.
26. Beahrs O, Henson D, Hutter R, Myers M. American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Lung Cancer. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1988.
27. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997; 111 (6): 1710-7.
28. Goldstraw P. The 7th edition of TNM in lung cancer: what now? *J Thorac Oncol*. 2009; 4 (6): 671-3.
29. Ikeda N, Honda H, Hayashi A, Usuda J, Kato Y, Tsuboi M, et al. Early detection of bronchial lesions using newly developed videoendoscopy-based autofluorescence bronchoscopy. *Lung Cancer*. 2006; 52 (1): 21-7.
30. Pierard P, Vermylen P, Bosschaerts T, Roufosse C, Berghmans T, Sculier JP, et al. Synchronous roentgenographically occult lung carcinoma in patients with resectable primary lung cancer. *Chest*. 2000; 117 (3): 779-85.
31. Nagamoto N, Saito Y, Ohta S, Sato M, Kanma K, Sagawa M, et al. Relationship of lymph node metastasis to primary tumor size and microscopic appearance of roentgenographically occult lung cancer. *Am J Surg Pathol*. 1989; 13 (12): 1009-13.
32. Shimizu J, Watanabe Y, Oda M, Ohta Y, Tsunozuka Y, Itoh Y, et al. Evaluation of sleeve segmentectomy for early hilar lung cancer. *Int Surg*. 2002; 87 (1): 53-9.
33. Petty TL. The early diagnosis of lung cancer. *Disease-a-month: DM*. 2001; 47 (6): 204-64.
34. van der Leest C, Amelink A, van Klaveren RJ, Hoogsteden HC, Sterenborg HJ, Aerts JG. Optical detection of preneoplastic lesions of the central airways. *ISRN Oncol*. 2012; 2012: 957835.
35. Lam B, Lam SY, Wong MP, Ooi CG, Fong DY, Lam DC, et al. Sputum cytology examination followed by autofluorescence bronchoscopy: a practical way of identifying early stage lung cancer in central airway. *Lung Cancer*. 2009; 64 (3): 289-94.
36. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *Cancer J Clin*. 2001; 51 (1): 15-36.
37. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, Saunders RP, Brennan LM. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer*. 1974; 33 (1): 256-70.
38. Saccomanno G, Saunders RP, Archer VE, Auerbach O, Kuschner M, Beckler PA. Cancer of the lung: the cytology of sputum prior to the development of carcinoma. *Acta Cytol*. 1965; 9 (6): 413-23.
39. Papanicolaou GN, Cromwell HA. Diagnosis of cancer of the lung by the cytologic method. *Diseases of the chest*. 1949; 15 (4): 412-21.

40. National Lung Program Final Report and Data Summary, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Bethesda: National Cancer Institute; 1984.
41. Ammanagi AS, Dombale VD, Miskin AT, Dandagi GL, Sangolli SS. Sputum cytology in suspected cases of carcinoma of lung (Sputum cytology a poor man's bronchoscopy!). *Lung India*. 2012; 29 (1): 19-23.
42. Ng AB, Horak GC. Factors significant in the diagnostic accuracy of lung cytology in bronchial washing and sputum samples. II. Sputum samples. *Acta Cytol*. 1983; 27 (4): 397-402.
43. Kennedy TC, Proudfoot SP, Franklin WA, Merrick TA, Saccomanno G, Corkill ME, et al. Cytopathological analysis of sputum in patients with airflow obstruction and significant smoking histories. *Cancer Res*. 1996; 56 (20): 4673-8.
44. Frost JK, Ball WC, Jr., Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 130 (4): 549-54.
45. Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer*. 2000; 89 (11 Suppl): 2363-8.
46. Doria-Rose VP, Marcus PM, Szabo E, Tockman MS, Melamed MR, Prorok PC. Randomized controlled trials of the efficacy of lung cancer screening by sputum cytology revisited: a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study. *Cancer*. 2009; 115 (21): 5007-17.
47. Kennedy TC, Hirsch FR. Using molecular markers in sputum for the early detection of lung cancer: a review. *Lung Cancer*. 2004; 45 Suppl 2: S21-7.
48. Spira A, Beane JE, Shah V, Steiling K, Liu G, Schembri F, et al. Airway epithelial gene expression in the diagnostic evaluation of smokers with suspect lung cancer. *Nature medicine*. 2007; 13 (3): 361-6.
49. Xie Y, Todd NW, Liu Z, Zhan M, Fang H, Peng H, et al. Altered miRNA expression in sputum for diagnosis of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010; 67 (2): 170-6.
50. Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, Sander-son DR, Bernatz PE, Payne WS, et al. Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc*. 1984; 59 (7): 453-66.
51. Palcic B, Lam S, Hung J, MacAulay C. Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques. *Chest*. 1991; 99 (3): 742-3.
52. Lam S, MacAulay C, Hung J, LeRiche J, Profio AE, Palcic B. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993; 105 (6): 1035-40.
53. Lycette RM, Leslie RB. Fluorescence of malignant tissue. *Lancet*. 1965; 2 (7409): 436.
54. Lam S, Kennedy T, Unger M, Miller YE, Gelmont D, Rusch V, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest*. 1998; 113 (3): 696-702.
55. Haussinger K, Becker H, Stanzel F, Kreuzer A, Schmidt B, Strausz J, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. *Thorax*. 2005; 60 (6): 496-503.
56. Baletic N, Petrovic Z, Pendjer I, Malicevic H. Autofluorescent diagnostics in laryngeal pathology. *Eur Archives Oto-Rhino-Laryngol*. 2004; 261 (5): 233-7.
57. Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE, Franklin WA, Dempsey EC, Murphy JR, et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93 (18): 1385-91.
58. Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M, Iyoda A, Yoshida S, Sekine Y, et al. High magnification bronchovideoscopy combined with narrow band imaging could detect capillary loops of angiogenic squamous dysplasia in heavy smokers at high risk for lung cancer. *Thorax*. 2003; 58 (11): 989-95.
59. Shibuya K, Nakajima T, Fujiwara T, Chiyo M, Hoshino H, Moriya Y, et al. Narrow band imaging with high-resolution bronchovideoscopy: a new approach for visualizing angiogenesis in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2010; 69 (2): 194-202.
60. Ohtani K, Lee AMD, Lam S. *Frontiers in bronchoscopic imaging*. *Respirology*. 2012; 17 (2): 261-9.
61. Tsuboi M, Hayashi A, Ikeda N, Honda H, Kato Y, Ichinose S, et al. Optical coherence tomography in the diagnosis of bronchial lesions. *Lung Cancer*. 2005; 49 (3): 387-94.

62. Lam S, Standish B, Baldwin C, McWilliams A, leRiche J, Gazdar A, et al. In vivo optical coherence tomography imaging of preinvasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res.* 2008; 14 (7): 2006-11.
63. Thiberville L, Moreno-Swiric S, Vercauteren T, Peltier E, Cave C, Bourg Heckly G. In vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175 (1): 22-31.
64. DaCosta RS, Wilson BC, Marcon NE. Fluorescence and spectral imaging. *Scient Worl J.* 2007; 7: 2046-71.
65. Konaka C, Hirano T, Kato H, Furuse K, Takada M, Saito Y, et al. Comparison of endoscopic features of early-stage squamous cell lung cancer and histological findings. *Br J Cancer.* 1999; 80 (9): 1435-9.
66. Akaogi E, Ogawa I, Mitsui K, Onizuka M, Ishikawa S, Yamamoto T, et al. Endoscopic criteria of early squamous cell carcinoma of the bronchus. *Cancer.* 1994; 74 (12): 3113-7.
67. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Kanoh K, Kohno N. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (6): 832-7.
68. Edell ES, Cortese DA. Bronchoscopic phototherapy with hematoporphyrin derivative for treatment of localized bronchogenic carcinoma: a 5-year experience. *Mayo Clin Proc.* 1987; 62 (1): 8-14.
69. Ono R, Ikeda S, Suemasu K. Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheobronchial tree. *Cancer.* 1992; 69 (7): 1696-701.
70. Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL. Nd: YAG laser bronchoscopy. A five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest.* 1988; 94 (1): 15-21.
71. Gerasin VA, Levashov YN, Shafirovsky BB, Berezin YD, Jurba VM, Palamarchuk GF. Bronchoscopic laser photocoagulation of superficial cancer of the bronchi. *Chest.* 1990; 98 (1): 235-6.
72. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, La Face B. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest.* 1996; 110 (6): 1536-42.
73. van Boxem TJ, Venmans BJ, Schramel FM, van Mourik JC, Golding RP, Postmus PE, et al. Radiographically occult lung cancer treated with fibreoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur Respir J.* 1998; 11 (1): 169-72.
74. Perol M, Caliandro R, Pommier P, Malet C, Montbarbon X, Carrie C, et al. Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high-dose rate brachytherapy. Results of a pilot study. *Chest.* 1997; 111 (5): 1417-23.
75. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest.* 2001; 120 (1): 26-31.
76. Colt HG, Harrell JH. Therapeutic rigid bronchoscopy allows level of care changes in patients with acute respiratory failure from central airways obstruction. *Chest.* 1997; 112 (1): 202-6.
77. Boiselle PM, Reynolds KF, Ernst A. Multiplanar and Three-Dimensional Imaging of the Central Airways with Multidetector CT. *Am J Roentgenol.* 2002; 179 (2): 301-8.
78. Gelb AF, Tashkin DP, Epstein JD, Zamel N. Nd-YAG laser surgery for severe tracheal stenosis physiologically and clinically masked by severe diffuse obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1987; 91 (2): 166-70.
79. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer - ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed.). *Chest.* 2007; 132 (3): 368S-403S.
80. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Bronchoscopic diathermy resection and stent insertion: a cost effective treatment for tracheobronchial obstruction. *Thorax.* 1993; 48 (11): 1156-9.
81. Eradat J, Abtin F, Gutiérrez A, Suh R. Evaluation of treatment response after nonoperative therapy for early - stage non - small cell lung carcinoma. *Cancer J.* 2011; 17: 38-48.
82. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *Lancet.* 2000; 355: 479-85.
83. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *Am J Roentgenol.* 2000; 174: 57-9.
84. McTaggart RA, Dupuy DE. Thermal Ablation of Lung Tumors. *Techn Vasc Intervent Radiol.* 2007; 10 (2): 102-13.
85. Rose SC, Dupuy DE, Gervais DA, Millward SF, Brown DB, Cardella JF, et al. Research Reporting Standards for Percutaneous Thermal Ablation of Lung Neoplasms. *J Vasc Intervent Radiol.* 2009; 20 (7 Suppl): S474-S85.
86. Sharma A, Moore WH, Lanuti M, Shepard J. Radiofrequency ablation and cryoablation of lung tumors. *J Thorac Imaging.* 2011; 26: 162-74.

87. Nachiappan AC, Sharma A, Shepard JA, Lanuti M. Radiofrequency ablation in the lung complicated by positive airway pressure ventilation. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89: 1665-67.
88. Nour-Eldin NE, Naguib NN, Saeed AS, Ackermann H, Lehnert T, Korkusuz H et al. Risk factors involved in the development of pneumothorax during radiofrequency ablation of lung neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193: W43-8.
89. Hiraki T, Gobara H, Kato K, Toyooka S, Mimura H, Kanazawa S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after radiofrequency ablation of lung cancer: report of 3 cases. *J Vasc Interv Radiol*. 2012; 23: 126-30.
90. Anderson EM, Lees WR, Gillams AR. Early indicators of treatment success after percutaneous radiofrequency of pulmonary tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 478-83.
91. Jin FG, Mu DG, Chu DL, Fu EQ, Xie YH, Liu TG, et al. Efficacy and safety of argon plasma coagulation in the treatment of obstructive tracheobronchial stenosis. *Zhonghua zhong liu za zhi*. Chinese J Oncol. 2008; 30 (6): 462-4.
92. Gollins SW, Ryder WD, Burt PA, Barber PV, Stout R. Massive haemoptysis death and other morbidity associated with high dose rate intraluminal radiotherapy for carcinoma of the bronchus. *Radiotherapy and oncology. J Eur Soc Therap Radiol Oncol*. 1996; 39 (2): 105-16.
93. Kanehara. The Japan Lung Cancer Society Classification of Lung Cancer. Tokyo 2000.
94. Ikeda N, Hayashi A, Iwasaki K, Honda H, Tsuboi M, Usuda J, et al. Comprehensive diagnostic bronchoscopy of central type early stage lung cancer. *Lung Cancer*. 2007; 56 (3): 295-302.
95. Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. *Chest*. 1992; 102 (5): 1319-22.
96. Furuse K, Fukuoka M, Kato H, Horai T, Kubota K, Kodama N, et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *Journal of clinical oncology. J Am Soc Clin Oncol*. 1993; 11 (10): 1852-7.
97. Imamura S, Kusunoki Y, Takifuji N, Kudo S, Matsui K, Masuda N, et al. Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for roentgenologically occult lung cancer. *Cancer*. 1994; 73 (6): 1608-14.