

# CÁNCER PULMONAR

DR. ÁLVARO UNDURRAGA P.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA.  
UNIDAD DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.  
CLÍNICA LAS CONDES.  
PROFESOR ASISTENTE UNIVERSIDAD DE CHILE.

## RESUMEN

*El Cáncer Pulmonar fue causa de 2.200 muertes anuales en Chile y de 155.000 en los EE.UU. en años recientes. En nuestro país la frecuencia de la enfermedad aumenta anualmente. La causa de esta enfermedad es fundamentalmente el hábito tabáquico, aunque hay otras causas de menor importancia. La mayor parte de los cánceres pulmonares son sintomáticos al momento del diagnóstico, ya sea síntomas respiratorios, generales o de las metástasis. En cualquier patología respiratoria de un fumador debe sospecharse y la confirmación es por imágenes radiológicas y citología o biopsias. El método más útil para obtener histología es la broncofibroscopía. El estudio de extensión requiere análisis de los sitios más frecuentes de metástasis que son el cerebro, los huesos, el hígado y las suprarrenales. El PET o Tomografía de Emisión de Positrones tiene un papel de progresiva importancia en la detección de metástasis. La etapificación del cáncer pulmonar es fundamental desde el punto de vista pronóstico y de elección de terapia. La clasificación TNM es la más utilizada.*

*Sólo la cirugía es una opción curativa en algunos cánceres pulmonares en etapas precoces. Lamentablemente esta opción sólo cubre el 15% de todos los pacientes.*

*La quimioterapia con adición de radioterapia es la elección en los cánceres de células pequeñas una variedad histopatológica que comprende el 20% de todos los carcinomas broncogénicos. En los demás tipos celulares, la quimioterapia puede ser un aporte a la cirugía en algunas etapas y beneficia a los cánceres avanzados en mejor forma que la mejor terapia de soporte.*

## SUMMARY

*Lung Cancer was the cause of 2200 deaths per year in Chile and 155.000 in USA in recent years. In our Country the*

*curves of frequency are increasing. The principal cause of this disease is smoking habit. The majority of lung cancer have respiratory, general or metastatic symptoms on diagnosis. In any lung disease of a smoker patient lung cancer must be suspected. The diagnosis is done by lung images, cytology and biopsies. The most helpful method to get an histology diagnosis is bronchoscopy. Staging should explore the most common sites of metastases, the brain, liver, bones and adrenal glands. In looking for metastases the PET scan is extremely helpful. TNM classification is an excellent method to make a prognosis and to choose treatment. Just surgery may cure the disease, unfortunately in a minority of the patients. Chemotherapy plus radiotherapy is the treatment of oat cell lung carcinoma that comprise 20% of lung cancer patients. In all the other histopathologic types of lung carcinoma, chemotherapy may be an additional treatment to surgery and in advanced cancer this kind of palliative therapy is better than the best clinical support.*

## EPIDEMIOLOGÍA

En los EE.UU. el cáncer pulmonar es la causa principal de muertes por cáncer en el hombre desde 1950, y desde 1987 sobrepasa al de la mama en la mujer. Efectivamente, en el mundo y en Chile el cáncer pulmonar constituye un problema importante. El año 2004 murieron en Chile 2.222 personas (Figura 1), lo que constituye una tasa de mortalidad de 13.8 por 100.000 habitantes y fue el 2.6% de las causas de mortalidad general. Estas cifras cambian de acuerdo al segmento etario que se analice. Efectivamente, entre los 45 y 64 años murieron en el año analizado, 645 personas, lo que da una tasa de 22.9 por 100.000 habitantes y fue el 6% de las causas de mortalidad general; mientras que en el segmento entre 65 y 79 años murieron 1.098 personas con una tasa de 108.7 por 100.000 habitantes, lo que constituye el 8% entre las causas de mortalidad en ese grupo.

En los EE.UU., en el año 2002, murieron 154.900 personas por cáncer pulmonar. Este número es mayor que la suma de las muertes por los otros tres cánceres más frecuentes en ese país -que fueron el de colon con 48.000 muertos, el de mama con 40.000 y el de la próstata con 30.200 fallecidos- (1).

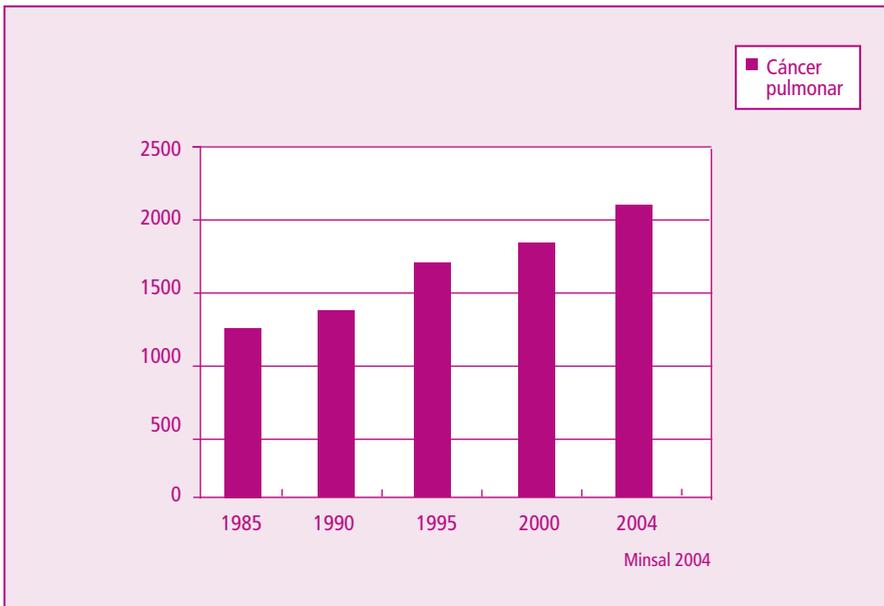
Es interesante observar las curvas de incidencia del cáncer pulmonar en ambos sexos en los EE.UU. (Figura 2). En el sexo masculino las curvas de cáncer aumentaron en forma muy abrupta desde los años 40 hasta los 90, cuando se estabilizan y empiezan a caer. En el sexo femenino el ascenso de la curva se inicia más tarde, hacia los años 70, y sigue hasta

el día de hoy su curva ascendente, lo cual guarda bastante similitud con las curvas del hábito tabáquico, la causa principal del cáncer que analizamos.

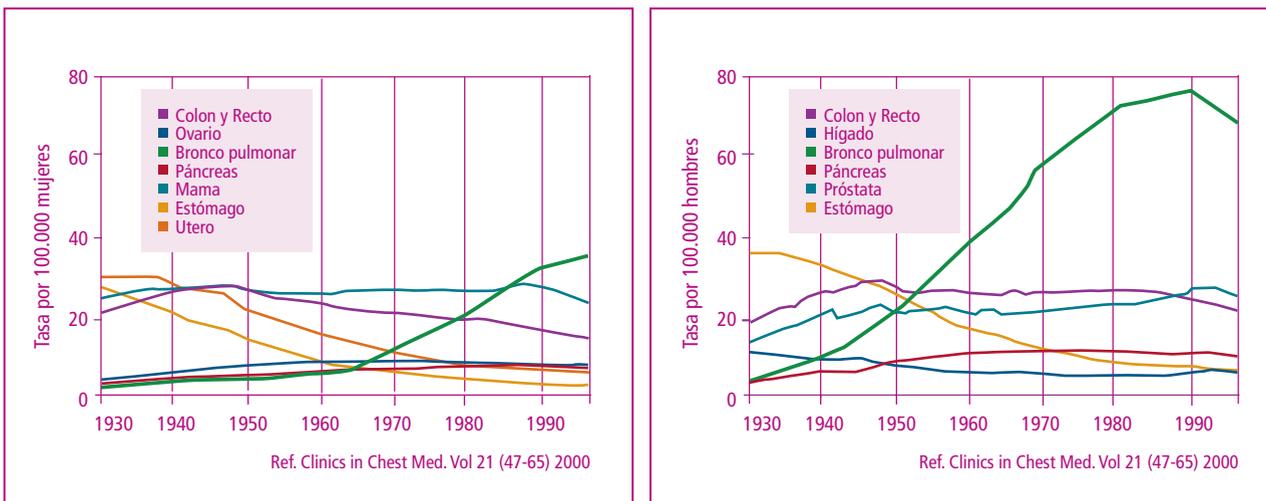
#### ETIOPATOGENIA

Algo menos del 20% de los grandes fumadores desarrollan cáncer broncogénico. Es un hecho conocido que hay familias en las cuales aparece cáncer más frecuentemente que en otras. Se han demostrado entre 10 y 20 alteraciones genéticas en las células de cáncer pulmonar y diversos estudios genéticos actuales sugieren que en esta enferme-

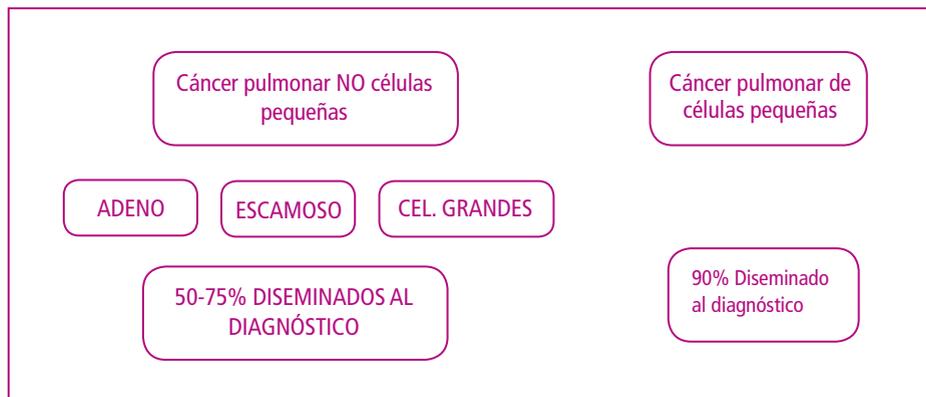
**FIGURA 1/ CÁNCER PULMONAR EN CHILE**



**FIGURA 2/ CÁNCER EN EE.UU.**



### FIGURA 3/ TIPOS HISTOLÓGICOS DEL CÁNCER BRONCOGÉNICO



dad hay una amplificación de oncogenes dominantes, muchos aún no identificados.

Ya nadie discute que la causa más importante del cáncer pulmonar es el hábito tabáquico. Los primeros estudios que demostraban la asociación entre tabaquismo y cáncer del pulmón datan de los años cincuenta y desde allí se ha acumulado una gran evidencia epidemiológica y experimental que lo demuestra.

El humo del cigarrillo contiene más de 50 carcinógenos conocidos. Se ha hecho evidente también que los no fumadores, pero expuestos al humo del cigarrillo tienen un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad. Ocho de cada diez cánceres del pulmón son consecuencia del tabaco y hay una clara relación entre la intensidad del hábito y el riesgo de desarrollarlo.

En los EE.UU. se ha calculado que en el 90% de los casos de cáncer pulmonar hay una responsabilidad directa del hábito tabáquico, un 9-15% es por causas ocupacionales (asbesto, arsénico, níquel, etc), un 10% al radón, un 1-2% por la polución atmosférica y se discute si la dieta tendría también un papel (2).

#### TIPOS HISTOPATOLÓGICOS

Desde el punto de vista práctico, los cánceres pulmonares pueden dividirse en cáncer de células pequeñas y de no células pequeñas (Figura 3). Esta clasificación amplia es útil porque marca una diferencia fundamental en las características biológicas de estos tumores y en la actitud terapéutica con ellos. El **cáncer de células pequeñas o células en avena** -llamado así por sus características morfológicas- se presenta diseminado al diagnóstico en la gran mayoría de los casos y por ello, salvo en casos excepcionales, puede considerarse como una enfermedad sin posibilidades quirúrgicas. Generalmente se presenta en la zona central del pulmón y con compromiso ganglionar mediastínico extenso. Los **cánceres no células pequeñas** comprenden tres

variedades: el **cáncer epidermoide**, que también es central. Menos de la mitad de los cánceres de este tipo celular han salido fuera del tórax al diagnóstico por lo que puede considerarse el más "benigno" de los cánceres pulmonares. Los otros dos tipos son cánceres periféricos: el **adenocarcinoma**, que a pesar de tener el tiempo de doblaje tumoral más largo de todos, suele dar metástasis frecuentes y el **cáncer de células grandes**. El cáncer bronquioloalveolar es un tipo de adenocarcinoma con algunas características de presentación y de historia natural algo peculiares. Su velocidad de crecimiento es relativamente lenta, se inicia como nódulos muchas veces con un halo de vidrio esmerilado en el examen de tomografía computada de tórax, y en ocasiones como variedad radiológica que semeja una neumonía. Clínicamente al menos en la mitad de estos cánceres, cuando están extendidos los pacientes acusan una broncorrea mucosa abundante. En nuestro medio se ha comunicado ser el cáncer epidermoide el más frecuente a diferencia de otros países en que es el adenocarcinoma.

Nos referiremos a los cánceres no células pequeñas en conjunto por tener caracteres clínicos muy semejantes y dejaremos una sección especial para el cáncer de células pequeñas, ya que tiene características clínicas propias (2).

#### PRESENTACIÓN CLÍNICA

Hasta en un 10% de los casos de cáncer broncogénico, pueden presentarse como un hallazgo casual en un paciente asintomático. La mayoría de los cánceres pulmonares son sintomáticos en su primeras consultas, ya sea por síntomas relacionados al tumor primario (27%), síntomas inespecíficos generales (27%) o síntomas específicos de metástasis (32%). Se ha estimado que cuando el cáncer es radiológicamente detectable ya ha transcurrido los dos tercios de su vida. Los síntomas producidos por la invasión tumoral de la vía aérea son la tos, la hemoptisis, la disnea o una neumonía secundaria a la obstrucción parcial del bronquio afectado. Nos ha correspondido atender en varias oportunidades a pacientes que presentaron varias neumonías

en el transcurso de meses, sin que se hubiera sospechado cuál era la causa de esas neumonías repetidas en un mismo sector del pulmón. Por ello al atender una neumonía en un paciente fumador debe tenerse especial cuidado que al alta definitiva, la radiografía de tórax esté verdaderamente limpia.

La hemoptisis se presenta entre el 6 y 30% de los casos. Generalmente es mínima y es un signo mayor de sospecha especialmente en fumadores. El dolor torácico aparece hasta en el 45% de los casos, generalmente como dolor sordo, inconstante, que se alivia fácilmente. Cuando el dolor es intenso y rebelde debe pensarse en infiltración pleural o metástasis.

Otras veces los tumores se presentan con manifestaciones intrapulmonares extratorácicas, como por ejemplo las causadas por la invasión pleural y el derrame pleural, o el compromiso vascular como en el síndrome de vena cava superior. También suele haber distintas manifestaciones de compromiso mediastínico como ronquera (por compromiso del laríngeo recurrente) o parálisis frénica (por invasión mediastínica del nervio frénico) o disfagia (por compresión esofágica por ganglios mediastínicos) o invasión pericárdica.

En un porcentaje de hasta un 30% de los casos aparecen manifestaciones de metástasis extratorácicas como fiebre, dolor epigástrico y anorexia por compromiso hepático, o accidentes vasculares encefálicos por metástasis endocraneanas, o dolor por metástasis óseas.

Por último, en un 10% de los casos pueden presentarse manifestaciones extratorácicas no metastásicas, el llamado síndrome paraneoplásico. Las manifestaciones son producto de factores sistémicos provenientes del tumor y pueden aparecer en cualquier momento de la vida del tumor. Existe una larga y variada lista de manifestaciones de este tipo. Digamos sólo que se presentan especialmente en el cáncer de células pequeñas y que las más frecuentes son la anemia, el hipocratismo digital y la osteoartropatía hipertrófica (3).

## DIAGNÓSTICO

El cáncer pulmonar es un diagnóstico que siempre debe estar presente cuando se examina a un gran fumador. Lamentablemente el diagnóstico muchas veces se retrasa. Una publicación reciente da cuenta de que en un país europeo con un excelente sistema de salud, el tiempo medio entre la aparición de síntomas al tratamiento fue de cuatro meses (4). La primera pista es clínica y los estudios de imágenes sugieren el diagnóstico. Normalmente la primera aproximación diagnóstica es a través de la radiografía simple de tórax. No todos los tumores son visibles por este método. Nódulos pequeños o paramediastínicos pueden pasar desapercibidos y la zona retrocardíaca es, en ocasiones, especialmente difícil.

El tumor puede presentarse como un nódulo, como una masa, como atelectasia, como una neumonía no resuelta o como absceso pulmo-

nar o una masa excavada. También en caso de extensión local puede aparecer con las manifestaciones pleurales o mediastínicas que describimos más arriba.

Hay situaciones más excepcionales como el tumor de Pancoast o del sulcus superior, que es un tumor que emerge en los lóbulos superiores, en el ápex del pulmón cerca del plexo braquial. Este tumor produce dolor de hombro irradiado al brazo, con cambios en la sensibilidad del brazo e incluso atrofia muscular. El diagnóstico generalmente se retrasa por interpretación errónea de los síntomas como de causa osteomuscular. Otras situaciones poco frecuentes son el síndrome de vena cava superior ya mencionado y el compromiso de pared torácica por extensión del tumor sin producir derrame pleural.

Todas las imágenes y situaciones expuestas se confirman y se precisan con el estudio de tomografía axial computarizada, examen indispensable hoy en día en el estudio de un cáncer pulmonar sospechoso o confirmado. Sin embargo, este examen es especialmente útil en la evaluación del mediastino, lo cual es fundamental en las decisiones de manejo del cáncer pulmonar como veremos más adelante.

Para la confirmación del cáncer el método más simple es la citología de la expectoración. Esto requiere que el paciente presente expectoración y que se disponga de un buen citólogo de pulmón, que en nuestro medio nacional son escasos. También se puede obtener citología a través de punciones pulmonares percutáneas transtorácicas, de punciones de adenopatías superficiales que pueden aparecer en cánceres diseminados, o de punciones de otros órganos en enfermedades metastásicas.

Si bien la citología nos puede dar un grado razonable de seguridad diagnóstica, la certeza la obtenemos a través de la biopsia. El método más frecuentemente utilizado para obtener tejido, es la broncofibroscopía, examen fundamental en el diagnóstico del cáncer pulmonar. La broncofibroscopía permite ver la vía aérea accesible al instrumento, tomar muestras de aspiración de secreciones bronquiales, hacer cepillado de áreas sospechosas para estudiar la citología, hacer punciones transtraqueales o transbronquiales y obtener material para estudios citológicos, hacer lavados broncoalveolares con el mismo propósito y practicar biopsias ya sea endobronquial si el tumor es visible o transbronquial apoyado por fluoroscopia si el tumor está más allá de la visibilidad endoscópica. Ocasionalmente no puede obtenerse material histológico demostrativo del diagnóstico y deben realizarse procedimientos de excepción como biopsias quirúrgicas con diferentes técnicas.

Cuando se tiene el diagnóstico preciso, interesa conocer la extensión del tumor. Para tal deberemos determinar la extensión dentro del tórax, que luego veremos en detalle y especialmente su eventual extensión regional a las estructuras vecinas como pleura, mediastino, pared torácica y su posible diseminación extratorácica. La extensión dentro del tórax se estudia básicamente con los estudios broncofibroscópico y de imágenes ya mencionados. Es especialmente importante determinar con la mayor seguridad posible el compromiso mediastínico. El TAC de

tórax es imprescindible, pero su sensibilidad y especificidad no es muy alta y es superado por la tomografía de emisión de positrones o PET, de la cual más adelante nos referiremos brevemente (Figura 4).

Sin embargo, ninguno de esos dos métodos nos permiten asegurar una histología positiva y muchas veces debemos complementarlos con la mediastinoscopia que nos permitirá muestras histológicas demostrativas. Esta técnica, tiene una mortalidad de 0.08% y una morbilidad de 2.5% y debe ser realizada por cirujanos de tórax experimentados. Es un arma muy necesaria en el estudio de los ganglios mediastínicos.

Hay técnicas de estudio de ganglios mediastínicos con punciones aspirativas a través de agujas finas con técnicas endoscópicas y apoyo de ultrasonografía que permiten diagnóstico hasta en ganglios de 4 mm. Entre nosotros, éstas técnicas aún no están bien desarrolladas.

La extensión tumoral extratorácica se estudia a través de un análisis de los sitios más frecuentes de metástasis extratorácicas, que son el cerebro, las glándulas suprarrenales, los huesos y el hígado. Las metástasis en el hígado y en las suprarrenales pueden descartarse con la tomografía axial computarizada de tórax extendida con algunos cortes hacia el abdomen, lo que permite analizar estos órganos, los huesos a través de una cintigrafía ósea y el cerebro a través de una tomografía axial computarizada cerebral aunque la resonancia nuclear magnética tiene una mejor capacidad de detección de metástasis en este órgano. Recientemente se está incorporando en nuestro medio la tomografía de emisión de positrones o PET con glucosa marcada. Es una técnica que usa radiofármacos producidos por marcadores metabólicos como aminoácidos o glucosa con radionucleósidos que emiten positrones. El radiofármaco FDG (F2 Deoxi D Glucosa) es especial para detectar tumores, ya que aprovecha las diferencias en el metabolismo de la glucosa entre las células normales y las neoplásicas. La captación de FDG es proporcional a la agresividad y a la velocidad de crecimiento tumoral. La gran ventaja es que en un sólo examen y con una sensibilidad muy alta permite estudiar muy bien imágenes pulmonares mayores de 1 cm, el mediastino, los huesos y el abdomen, excluyendo sólo los riñones,

sitio raro de metástasis y el cerebro donde la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) es mejor (2, 3).

#### ETAPIFICACIÓN

La sobrevida del cáncer pulmonar depende en forma muy fundamental de la etapa en que éste se encuentre al momento del diagnóstico, y también eso determina la opción terapéutica elegida. Se han usado diversas escalas para determinar la condición general que tiene el paciente en cualquier momento de su evolución y éstas en general tienen buena correlación con la extensión tumoral. La más utilizada actualmente es la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), que clasifica en cuatro grados la situación del paciente y es fácil de memorizar y utilizar (Figura 5).

Sin duda que para precisar muy acertadamente la extensión del proceso tumoral, la etapificación más utilizada y exitosa es el TNM, que en esas tres letras resume el tamaño tumoral y sus relaciones representados con la letra T, la presencia y extensión de los ganglios con la N y la presencia de metástasis con la letra M. El Dr. Clifton Mountain, quien propuso esta clasificación, basó su propuesta en la observación de 5319 pacientes con cuyos datos de clasificación y sobrevida construyó curvas que están plenamente vigentes (5).

#### ANÁLISIS DE TAMAÑO TUMORAL, LOCALIZACIÓN Y/O EXTENSIÓN O "T":

**Tx:** se refiere a los cánceres ocultos, cuando sólo la citología es positiva.

**To:** se sabe del cáncer por biopsias o por cirugía previa pero el tumor primario está ausente. Es usado especialmente en el re- tratamiento.

**Tis:** cáncer in situ.

**T1:** es un tumor tipo moneda,  $\leq 3$  cm en su diámetro mayor, completamente rodeado de pulmón normal, sin evidencias de compromiso proximal al bronquio lobar ni invasión de la pleura visceral. También se considera en este grupo el tumor de pared bronquial que puede

**FIGURA 4/ COMPARACIÓN DE TAC Y PET PARA DISTINGUIR ENTRE GÁNGLIOS 0-1 Y n2-3 EN MEDIASTINO (Resumen de 6 metaanálisis)**

	TAC	Rango	PET	Rango
<b>Sensibilidad</b>	65	20-86	89	67-100
<b>Especificidad</b>	80	43-90	92	79-100
<b>Precisión</b>	75	52-79	90	78-100

**FIGURA 5/ ESCALAS DE "PERFORMANCE STATUS"**

ECOG	
Normal	0
Fatiga sin caída significativa de actividad de la vida diaria.	1
Fatiga con significativo compromiso de actividades de la vida diaria.	2
Cama >50% horas diurnas.	3
Incapaz de cuidarse por sí mismo.	4

extenderse proximalmente al bronquio principal. Según el tamaño del tumor se considera.

**T2:** es un tumor > 3 cm en su diámetro mayor, que presenta invasión a la pleura visceral y/o invasión al bronquio principal a más de 2 cm de la carina y atelectasia o neumonitis obstructiva hasta el hilio, pero sin comprometer todo el pulmón.

**T3:** el tumor tiene cualquier tamaño con invasión de la pared torácica (incluye el tumor de sulcus superior), el diafragma, la pleura mediastínica, el pericardio y/o atelectasia o neumonitis obstructiva de todo un pulmón.

**T4:** el tumor puede tener cualquier tamaño pero compromete el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el esófago, los cuerpos vertebrales, la carina traqueal o hay tumor en líquido pleural o en el pericárdico, o bien tumor satélite en el mismo lóbulo del tumor principal (en caso de que aparezca en otro lóbulo es M 1). El derrame pleural o pericárdico no hemático, transudado, con múltiples citologías negativas y/o con otra explicación no tumoral se excluye de este grupo.

#### ANÁLISIS DE LOS GANGLIOS "N"

**Nx:** No se puede determinar la presencia de ganglios.

**No:** No hay ganglios.

**N1:** Ganglios peribronquiales o hiliares ipsilateral o intrapulmonar comprometidos por extensión tumoral.

**N2:** Ganglios mediastínicos ipsilaterales o subcarinales. Se ha propuesto una subdivisión de este grupo, lo cual parece lógico pues tiene mejor relación con el pronóstico, aunque aún no es universalmente utilizada (Figura 7).

**N3:** Ganglios hiliares o mediastínicos contralaterales escaleno ipsi o contralateral o supraclaviculares.

#### METÁSTASIS "M"

**Mx:** no puede determinarse su presencia.

**M0:** sin metástasis a distancia.

**M1:** hay metástasis a distancia.

Combinando la exacta situación de estas tres letras y números correspondientes, se determina la etapa en que se encuentra el paciente y por lo tanto la extensión tumoral en 4 etapas, la I A ó B, la II A ó B, la III A ó B y la IV (Figura 6).

Claramente el pronóstico tiene estrecha relación con la etapa que se trate como lo demuestra la Figura 6.

#### OPCIONES TERAPÉUTICAS

En cáncer pulmonar, hoy día sólo un 15% de los casos tiene posibilidad terapéutica definitiva, y este bajo porcentaje claramente está entre los casos que se pueden operar. Efectivamente entre los casos que se operan sólo el 50% estarán vivos dentro de cinco años, lo cual naturalmente depende de la etapa en que están al momento de la cirugía. Este porcentaje de sobrevida baja a sólo un 30% cuando por extensión regional no pueden operarse y son sometidos a radio-quimioterapia, y en aquellos casos aún más avanzados que constituyen no menos del 50% de los casos diagnosticados, sólo estarán vivos un 1 a 5% en ese periodo (Figura 8).

Son candidatos quirúrgicos las etapas I y II y ocasionalmente los III, especialmente aquellos con compromiso mediastínico menor. La cirugía del cáncer pulmonar debe ser realizada por cirujanos de tórax que tengan una experiencia importante y en servicios donde se realice frecuentemente este tipo de cirugía, ya que la mortalidad operatoria se ha demostrado estrechamente relacionada a estos factores (Figura 9). Decidir la cirugía exige algunas condiciones generales como el consentimiento del paciente, sin comorbilidad o menor y manejable, función cardíaca y pulmonar adecuada, ausencia de síntomas constitucionales muy marcados o de baja de peso muy acentuada. La edad no es una contraindicación, pero muchas veces va acompañada de otras comor-

FIGURA 6/							
CÁNCER PULMONAR NO CELULAS PEQUEÑAS (compromiso local)							
ETAPA	T	N	M	DESCRIPCIÓN	% SOBREVIDA		
					1 año	5 años	
IA	1	0	0	Tumor ≤ 3 cm rodeado de pulmón normal o pleura; el tumor no es más proximal que bronquio lobar.	94	67	
I B	2	0	0	Tumor >3 cm que compromete bronquio principal a ≥ 2 cm distal de carina, compromete pleura. Atelectasia o neumonitis que se extiende al hilio pero no compromete el pulmón entero.	87	57	
II A	1	1	0	Ganglios ipsilaterales hiliares, peribronquiales e intrapulmonares por extensión directa.	89	55	
CÁNCER PULMONAR NO CELULAS PEQUEÑAS (localmente avanzado)							
IIB	2 3	1 0	0 0	Invasión de pared torácica, diafragma, pleura mediastínica, pericardio o bronquio principal a < 2 cm distal de la carina, atelectasia o neumonitis de un pulmón entero.	73	39	
III A	1 2 3 3	2 2 1 2	0 0 0 0	Compromiso de ganglios mediastínicos ipsilateral o subcarinales.	64	23	
III B	16 26 3	3	0	Ganglios contralaterales o supraclaviculares.	32	3	
Avanzado							
IIIB	4	16 26 3		Invasión de mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales, carina, nódulos pulmonares separados o derrame pleural maligno.	37	7	
IV	Cualquier T ó N			Metástasis distantes.	20	1	

bilidades y por ello debe evaluarse caso a caso.

Desde un punto de vista local, debe haber ausencia de enfermedad T4 de la clasificación TNM, ausencia de enfermedad N3 y si es N2, ausencia de enfermedad ganglionar mediastínica en múltiples niveles y/o extensión extracapsular del compromiso en esos ganglios. Naturalmente debe haber ausencia de enfermedad M1 de la misma clasificación.

Las cirugías realizadas son preferentemente lobectomías y más excepcionalmente neumonectomías. En pacientes con función pulmonar límite y muy bien estudiados, pueden plantearse resecciones menores. La mortalidad post operatoria comunicadas en la literatura es de 2-12% y la morbilidad entre 12-45%, dependiendo de la extensión de la resección, de la experiencia del lugar donde se opera y del tipo de pacientes elegidos para la terapia quirúrgica. La letalidad en Chile según datos recientemente comunicados en una serie importante del Instituto Na-

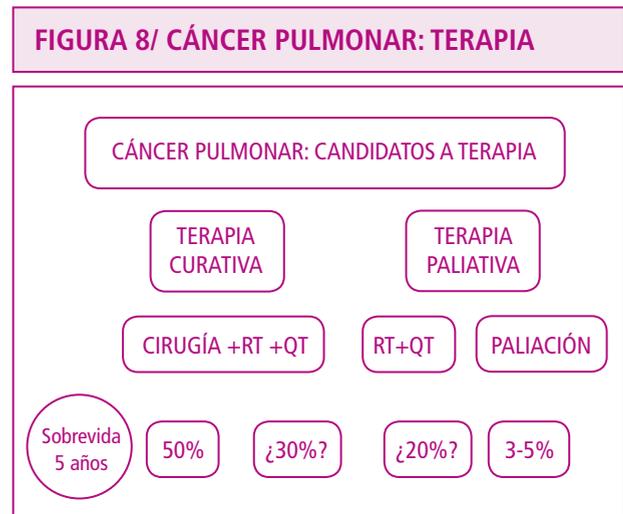
cional de Tórax es de 2.9% con una morbilidad total de 23.6%, de la cual sólo un 11.9% fue severa (6).

Ya en 1995 hubo un metaanálisis publicado en el British Medical Journal (7) que demostraba una ventaja de supervivencia en los pacientes operados que recibían quimioterapia basada en platino después de la cirugía completa. Sin embargo, no fue hasta el 2004 cuando el IALT (The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group) pu-

blica sus resultados en el New England Journal of Medicine (8), con una supervivencia global para los enfermos que recibieron quimioterapia de 44.5% contra 40.4% en los que sólo recibieron cirugía y una supervivencia libre de enfermedad de 39.4% contra 34.3%. Estos resultados tan alentadores han sido reproducidos en diversas publicaciones y hay por lo menos cinco grandes estudios bien realizados con gran número de casos que han demostrado hallazgos similares (9, 10, 11). No hay evidencias de ventajas en la utilización de quimioterapia en cánceres

**FIGURA 7/ SUBTIPOS ETAPA IIIA (N2)**

SUBGRUPO	DESCRIPCIÓN
IIIA1	Metástasis encontrada en biopsia
IIIA2	Único ganglio reconocido en cirugía
IIIA3	Ganglios únicos o múltiples en preoperatorio
IIIA4	Bulto ganglionar multiestaciones



**FIGURA 9/ OPCIONES TERAPÉUTICAS EN CÁNCER PULMONAR**

ETAPA	CIRUGÍA	RXT/QT	QT	PALIATIVA	APOYO neumológico
IA	SI				SI
IB	SI				SI
IIA	SI		SI		SI
IIB	SI		SI		SI
IIIA	SI?	SI	SI	SI?	SI
IIIB		SI		SI?	SI
IV			SI?	SI?	SI

   Potencialmente curables

operados etapas I A y B, pero en etapas II y en aquellos selectos casos de etapas III quirúrgicos disponemos ya de suficiente evidencia que la quimioterapia adyuvante está indicada. Los esquemas de drogas son generalmente 4 ciclos en base a cisplatino asociados a drogas de tercera generación, Gemcitabina, Navelbina, Paclitaxel o Docetaxel. O bien cuatro ciclos asociados a Etopósido que es una alternativa de mucho menor costo, pero menos efectividad y tolerancia.

En casos no quirúrgicos, localmente avanzados, en pacientes en buenas condiciones, ECOG 0 ó 1 sin comorbilidad importante, de edad no muy avanzada, la recomendación actual es la radioquimioterapia concomitante con Cisplatino semanal con terapia de consolidación posterior en base a Cisplatino. Con estos esquemas se logra una mejoría de la supervivencia a cinco años en relación a lo esperado con su historia natural.

En etapa IV hay que hacer algunas consideraciones antes de recomendar quimioterapia. Interesa en primer lugar el estado del paciente al diagnóstico. Pacientes con PS de 0 tienen 36% de supervivencia al año contra 16% de aquellos que están en PS de 1. También la mayor edad, el sexo masculino, las metástasis múltiples, la presencia de anemia, anorexia, albúmina baja, son factores de peor pronóstico. Tomando en cuenta estas consideraciones para indicar quimioterapia, se ha juzgado el efecto de la quimioterapia en la prolongación de la supervivencia y en la mejoría en la calidad de vida. Sobre lo primero, 10 estudios clínicos randomizados y 4 metaanálisis han mostrado que con el mejor tratamiento de soporte los pacientes viven un promedio de 3.6 meses contra 6.5 meses los tratados con quimioterapia (12). Hay acuerdo que las terapias deben ser en base a platino con otra droga, de las cuales hay varias alternativas sin ventajas importantes de una sobre otra.

Una nueva esperanza ha surgido muy recientemente y se refiere a las terapias biológicas. Las células tumorales tienen como característica la autonomía de proliferación. Esta característica está relacionada con alguna de las siguientes condiciones: alteración de la respuesta a las señales que regulan la multiplicación, inhibición de la apoptosis por daño del ADN, capacidad para estimular angiogénesis y habilidad para invadir y dar metástasis. Es precisamente sobre algunos de estos fenómenos donde está la acción de las terapias biológicas. El Gefitinib (Iressa), un agente que frena la acción de receptores inhibiendo actividad de la tirosin kinasa de los receptores de membrana, se ha usado en cáncer de pulmón. También otros agentes que inhiben la formación de nuevos vasos como un anticuerpo contra el factor de crecimiento del endotelio vascular. Recientemente se ha comunicado el uso de Rebacizumab, que es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento del endotelio vascular en pacientes con cáncer de células no pequeñas avanzado tratados con Paclitaxel más Carboplatino. Los pacientes que recibieron el tratamiento con este agente tuvieron un 27% de respuesta contra un 10% de los que recibieron sólo quimioterapia, una supervivencia mediana en meses de 12.5 contra 10.2 y una supervivencia libre de progresión de la en-

fermedad de 6.5 contra 4.5 meses de los sujetos que sólo recibieron los agentes quimioterápicos exclusivos.

Un porcentaje muy alto de pacientes deberán recibir un tratamiento puramente paliativo o de apoyo, y ésta es una parte de gran importancia en la terapia. Hoy en día disponemos de todo un manejo para combatir el dolor, la insuficiencia respiratoria y el apoyo psicológico que requieren estos enfermos. La radioterapia puede ser un arma muy eficaz para el dolor y ocasionalmente para el manejo de la hemoptisis. También terapias broncoscópicas pueden ser útiles en las hemoptisis o en la obstrucción de la vía aérea por tumor. Recientemente se ha comunicado la utilización de ablación por radiofrecuencia con técnicas mínimamente invasivas de tumores que, siendo quirúrgicos por su tamaño y localización, no pueden someterse a cirugía (13).

### CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS PEQUEÑAS

El cáncer de células pequeñas constituye el 14% de los cánceres pulmonares. Su supervivencia media sin tratamiento es de apenas ocho semanas en la variedad "extendido" y de 16 semanas cuando se trata de la variedad "localizado". Su crecimiento y aparición de metástasis son rápidos, lo cual ha hecho que se afirme que este cáncer está casi siempre diseminado al diagnóstico.

En general los elementos clínicos y de diagnóstico son comunes con los cánceres de células no pequeñas, salvo algunas particularidades: en general su localización dentro del tórax es central y el tumor es pequeño pero frecuentemente hay un extenso compromiso ganglionar mediastínico (más del 85% de los pacientes). Incluso no es excepcional tener problemas de ubicar el tumor primario en una enfermedad con el compromiso ganglionar descrito.

Dadas las características señaladas, la clasificación TNM no ha sido útil para etapificar este tipo de tumor y el "Veterans Administration Lung Cancer Study Group" desarrolló hace muchos años una clasificación que está vigente. La enfermedad se divide en extensa o limitada, según el compromiso esté restringido al hemitórax ipsilateral dentro de un campo único de radiación o bien más allá de estos márgenes. La enfermedad limitada con presencia de ganglios contralaterales hiliares y/o supraclaviculares y/o derrame pericárdico maligno y/o derrame pleural son excluidos de los estudios terapéuticos de enfermedad limitada. El estudio de la enfermedad se realiza como en el resto de los cánceres pulmonares, con énfasis en el PET scan. Hay estudios que comunican la utilidad de este examen tanto en las lesiones primarias como en las metastásicas con mayor precisión diagnóstica que el cintigrama óseo en las metástasis óseas. Los factores pronósticos son los de los demás cánceres pulmonares: Etapa de diseminación, "Performance status", dehidrogenasa láctica, sodio plasmático, presencia de anemia, fosfatasas alcalinas, etc.

TRATAMIENTO: La quimioterapia representó un avance muy significativo en el manejo de este tipo de tumores. Existe una buena paliación en el 80% de los casos. En la enfermedad limitada se utilizan Etoposido y

Carboplatino. En series actuales la supervivencia promedio a tres años es de 20% y se ha comunicado hasta 30%, cifras que se obtienen con la adición de radioterapia profiláctica cerebral y que son un claro avance a lo que se obtenía hace algunos años y naturalmente muy diferente a las cifras de supervivencia que nos da la historia natural. En pacientes en remisión completa, el riesgo de metástasis cerebrales a tres años fue de 33% del grupo irradiado, contra el 59% del grupo control con reducción del riesgo de muerte de 16% y aumento de la supervivencia a tres años de 15.3 a 20.7%.

En enfermedad extensa la supervivencia media de los pacientes tratados actualmente ha mejorado de 7 a 8.9 meses. El esquema es platino más etoposido. Recientemente los japoneses han comunicado mejores resultados con la combinación cisplatino irinotecán con una supervivencia significativamente mayor (420 vs 300 días). Los esquemas muy agresivos con una tercera droga, no se han demostrado mejores que los tradicionales. Nuevamente el "Performance Status" y la determinación del nivel de LDH están muy relacionadas al pronóstico.

Aún no se ha determinado con seguridad el eventual aporte de la quimioterapia de tercera generación (14).

### NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

Puede definirse como una opacidad única esférica visible en radiografía simple de tórax iguales o menores a tres centímetros de diámetro, completamente rodeado por pulmón aireado sin derrame pleural, atelectasias o ganglios mediastínicos asociados.

El 80% son producidos por carcinoma broncogénico o granulomas. El resto pueden corresponder a múltiples causas, las más frecuentes de las cuales pueden ser neumonías redondas, metástasis, infartos pulmonares, diversos tumores benignos, malformaciones vasculares y otras causas más raras.

La mayoría son descubiertos incidentalmente en relación a una radiografía de tórax casual. Raramente tienen síntomas y cuando estos se presentan orientan el sentido de las investigaciones diagnósticas. El riesgo de malignidad se ha estimado desde desde 10 a 40%, reflejando las diversas poblaciones estudiadas. El mayor impacto en la malignidad es el tabaquismo. Fumadores de más de un paquete al día tienen 10 veces más posibilidades de que su nódulo pulmonar solitario sea maligno. Edad sobre 50 años también incrementa la posibilidad de malignidad y son muy importantes las características del nódulo: tamaño mayor, bordes espiculados, ausencia de calcificación, crecimiento rápido, son signos que orientan a malignidad. El TAC de tórax de alta resolución es indispensable en su estudio y permite apreciar en el interior del nódulo, lo cual puede dar pistas diagnósticas importantes: La homogeneidad (sólo en el 20% de los nódulos malignos), el broncograma aéreo o lesiones tipo pequeños quistes sugieren adenocarcinoma o linfoma (también puede aparecer en el BOOP (COP) en los infartos pulmonares o en la sarcoidosis). La cavitación en los cánceres epidermoides (también

en los abscesos, en los granulomas y en los infartos). Es de especial utilidad, y numerosas veces nos ha permitido definir conductas, el contar con antiguas radiografías de tórax que nos podrán permitir apreciar la existencia o inexistencia y eventualmente la velocidad de crecimiento de dichos nódulos. La ausencia de crecimiento en un período de dos años es un signo confiable pero no absoluto, de benignidad.

Ayuda mucho en las decisiones la posibilidad pre-biopsia de benignidad o malignidad del nódulo. Es muy diferente si estamos ante un fumador de 60 años con un nódulo pulmonar solitario no calcificado, con bordes espiculados de más de tres centímetros de diámetro que si es un joven no fumador con un nódulo pequeño de bordes limpios y calcificado. Además del examen físico y el laboratorio básico, un TAC de tórax de buena calidad permite certificar las características del nódulo como vimos más arriba.

Aún falta experiencia para determinar la ayuda del PET scan en el diagnóstico de estos nódulos, especialmente los menores de un centímetro de diámetro. En pacientes con alto riesgo quirúrgico o cuando se sospecha metástasis pudiera ser recomendable las punciones bajo TAC. La broncofibroscopia con biopsia transbronquial raramente da el diagnóstico, pero puede tener algunas ventajas como detectar otras lesiones endobronquiales no sospechadas en estudios de imágenes, brindar la posibilidad de estudios citológicos, microbiológicos, etc. (2).

Muy recientemente se han publicados resultados del proyecto internacional ELCAP (Internacional Early Lung Cancer Action Program) en el cual se estudiaron 31.567 personas asintomáticas en riesgo de cáncer pulmonar por su hábito tabáquico y/o su ocupación. En estos se encontraron al menos un nódulo sólido o parcialmente sólido  $\geq 5$  mm de diámetro o al menos un nódulo no sólido  $\geq 8$  mm de diámetro, en 13% y de estos alrededor del 10% fueron cánceres pulmonares, el 80% de los cuales estaban en etapa I. Estas cifras, muy recientes, además de replantear la conducta sobre detección precoz del cáncer pulmonar -ya que la tasa de detección fue de 1.3%, similar a la lograda en detección precoz de cáncer de mama-, nos da cifras sobre el manejo del nódulo pulmonar solitario en futuros algoritmos (15).

### BIBLIOGRAFÍA

- 1/ American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2003. Atlanta: American Cancer Society, 2003.
- 2/ Undurraga A. Cáncer Pulmonar. En Rodríguez J y Undurraga A, Enfermedades Respiratorias, Mediterráneo 2004; 777-814.
- 3/ Spiro S.G. Lung Cancer. European Respiratory Monograph 2001;6 (17).
- 4/ Solomaa E, Sullinen S, Heikkanen H et al. Delays in the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer Chest 2005;128:2282-2288.

**5/** Mountain CF, Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111:1710-17.

**6/** Fica, M. Comunicación personal.

**7/** Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials *BMJ* 1995 311 (7010): 899-909.

**8/** The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer *The N Engl J Med* 2004;350:4; 351-360.

**9/** Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs observation in resected non small cell Lung Cancer. *The N Engl J Med* 2005; 352:2589-97.

**10/** Douillard et al Adjuvant Vinorelbine and Cisplatin versus observation in completely resected (I-III) non small lung cell lung Cancer patients. Final results after 70 months median follow up *J Clin Oncol* 2005;23 (suppl 16) S 324.

**11/** Hotta K, Matsuo K et al Role of adjuvant chemotherapy in Patients with resected non small cell Lung cancer: Rappraisal with a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *J Clin Oncol*, 2004,22:3860-3867.

**12/** Souquet PJ, Chuvin F, Boissel JP et al Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: A meta analysis. *Lancet* 1993; 342 (8862): 19-21.

**13/** Nischida T, Inoue K, Kawata Y et al Percutaneous radiofrequency Ablation of Lung Neoplasm: a minimal invasive Strategy for inoperable Patients *Journal Am. Coll of Surgery* 2002,3:426-430.

**14/** Simon G, Wagner H. Small Cell Lung Cancer *Chest* 2003; 123:259S-271S

**15/** The International Early Lung Cancer Action Program Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening *The N Engl J Med* 2006,335:17.