



Cáncer de pulmón no microcítico

M. Noguera Mediavilla, A. Fernández Freire y A. Sabino Álvarez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Introducción y concepto

El cáncer de pulmón es desde hace muchos años la primera causa de muerte por cáncer en los países occidentales. En Estados Unidos supone la principal causa de muerte en hombres así como en mujeres (desde 1988). En España, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por neoplasia en los varones, pero aún el cáncer de mama lo supera en mortalidad entre en las mujeres. Constituye uno de los problemas de salud de mayor envergadura, dada su elevada mortalidad y también a que su diagnóstico se realiza habitualmente en estadios avanzados.

Más de la mitad de los casos se presentan como enfermedad metastásica, un tercio como enfermedad localmente avanzada y sólo un 25% como enfermedad operable. Es importante asimismo puntualizar que, en los pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico, la supervivencia a los 5 años es de un 55%.

Se cree que el cáncer de pulmón se desarrolla a partir de una célula madre que puede diferenciarse de múltiples formas. Aunque no es raro encontrar diferentes tipos celulares dentro de un único tumor pulmonar, habitualmente predomina uno. Por sus implicaciones terapéuticas, desde un punto de vista práctico, el cáncer de pulmón se subdivide en dos tipos principales: carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP), o carcinoma pulmonar microcítico, para el que la quimioterapia es el tratamiento de elección dado su habitual quimio y radio-sensibilidad, y el carcinoma de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNPC) que, en sus estadios más precoces (I y II) se trata fundamentalmente con cirugía, y es relativamente poco sensible a la radioterapia y a la quimioterapia. El cáncer de pulmón no microcítico supone el 80% del total de casos de cáncer de pulmón diagnosticados.

Tiene un gran interés clínico conocer que la supervivencia global a los 5 años del cáncer de pulmón ha pasado del 8% en los años 60 a un 15% a partir de los años 90. La principal causa de esta variación parece ser los progresos en los tratamientos combinados a base de cirugía, radio y quimioterapia.

PUNTOS CLAVE

Epidemiología. El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por neoplasia en los países occidentales. Del total de los cánceres de pulmón, la mayoría (el 80%) lo constituye el cáncer de pulmón no microcítico (carcinoma no de células pequeñas o CPNPC) y el resto (20%) el cáncer de pulmón microcítico (de células pequeñas o tipo "oat-cell").

Etiopatogenia. El tabaco es el agente carcinógeno más frecuentemente relacionado con el cáncer de pulmón. El riesgo de padecer cáncer de pulmón de cualquier tipo histológico es mayor entre los fumadores, pero el tabaco está más relacionado con el carcinoma epidermoide y con el carcinoma microcítico o de células pequeñas.

Clínica y diagnóstico. Las manifestaciones clínicas iniciales y los criterios de sospecha diagnóstica pueden estar relacionados con la afectación locorregional (tos, dolor torácico, disnea, hemoptisis, neumonitis y derrame pleural entre otros), con la presencia de metástasis (hepatomegalia, dolores óseos, trastornos neurológicos, etc.) o con manifestaciones paraneoplásicas (pérdida de peso, osteoartritis hipertrófica néumica, alteraciones dermatológicas, hipercalcemia, etc.).

Estadificación. Es fundamental la estadificación según el sistema TNM, ya que la estrategia terapéutica va a venir marcada por el estadio de la neoplasia.

Tratamiento. La cirugía es la piedra angular del tratamiento en los estadios I y II. En los estadios IIIA y IIIB cada día cobran más importancia los tratamientos combinados con cirugía, quimioterapia y radioterapia según el caso en cuestión. En la enfermedad metastásica o estadio IV se deben de considerar la quimioterapia paliativa o bien el tratamiento de soporte exclusivo. La radioterapia paliativa sobre algunas localizaciones metastásicas puede ser de gran ayuda (metástasis óseas, cerebrales, etc.).

Epidemiología

En Estados Unidos, en 1984 hubo 87 casos de cáncer de pulmón por cada 100.000 hombres y en 1991 esta cifra descendió a 80 casos por cada 100.000 varones. Después las tasas en varones continúan en lento descenso. Desafortunadamente entre las mujeres de Estados Unidos la incidencia de cáncer de pulmón continúa en ascenso. Lo anterior se ha relacionado con la alteración de los hábitos de fumar, así como con el descenso del número de cigarrillos consumidos entre los hombres de aquel país. En el año 2002 se estima que hubo 170.000 nuevos casos de cáncer de pulmón diagnosticados en Estados Unidos y que ocurrieron 155.000 muertes por esta enfermedad. En España la incidencia de cáncer de pulmón continúa en ascenso en ambos sexos, si bien las tasas son inferiores a las norteamericanas.

La edad media de los pacientes con cáncer de pulmón es alrededor de los 60 años, si bien el rango de edades al diagnóstico es amplio.

En Estados Unidos la mayor incidencia de cáncer de pulmón se da entre hawaianos y afro-americanos. Por otro lado, existen variaciones en la incidencia en relación con la situación geográfica. Así, en Europa se observan las tasas más elevadas en Escocia y Gales y, en estados Unidos, en las áreas urbanas del norte y a lo largo de la costa sur desde Texas a Florida.

Etiopatogenia

Tabaquismo

Aproximadamente el 87% de todos los cánceres de pulmón se relacionan con el consumo de cigarrillos. En fumadores, el riesgo de cáncer de pulmón está aumentado en todos los tipos histológicos, pero se relaciona más con el carcinoma epidermoide y el de células pequeñas. Existe una relativamente fuerte relación dosis-respuesta entre la cuantía del consumo de tabaco y el desarrollo del cáncer de pulmón. A mayor número de cigarrillos consumidos por día y mayor número de años de tabaquismo, mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

El riesgo de padecer una neoplasia pulmonar disminuye a medida que aumenta el tiempo desde que se abandonó el hábito, precisándose entre 13 y 15 años para que el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón se aproxime al de los no fumadores. Así, son necesarios continuos esfuerzos para evitar que los adolescentes comiencen a fumar. En el humo del tabaco se han identificado más de 3.000 sustancias químicas tóxicas, siendo los principales carcinógenos las nitrosaminas e hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Pero no solamente el consumo de tabaco pone en riesgo a los fumadores sino también a las personas no fumadoras que, o bien viven o trabajan, con los que fuman. Varias sustancias carcinogénicas, entre ellas las nitrosaminas, penetran fácilmente por el árbol bronquial procedentes del humo del tabaco que está en el ambiente. Así, se estima que más de 3.000 muertes por cáncer de pulmón al año en Estados Unidos se producen en fumadores pasivos. Las personas no fu-

madoras que conviven familiarmente con un fumador tienen un 30% de mayor incidencia de cáncer de pulmón que aquellos otros no fumadores que no viven en tal ambiente.

Asbesto

Las fibras de asbesto, en especial la crocidolita, son carcinógenos conocidos especialmente relacionados con el cáncer de pulmón y pueden estar expuestos mineros, trabajadores del fibrocemento, de materiales de aislamiento y empleados de astilleros. Los fumadores que están expuestos a asbesto desarrollan cáncer de pulmón con mucha frecuencia.

Radón

Es un gas radiactivo natural producto del uranio 238, que se filtra a través de la corteza terrestre, en forma de partículas pesadas alfa, que se pueden acumular en viviendas con poca ventilación. Los trabajadores de minas de uranio, zinc y hierro pueden tener una incidencia aumentada de cáncer de pulmón.

Dieta

Por la capacidad de prevención de la carcinogénesis mediante sustancias antioxidantes que tienen capacidad de eliminar los radicales libres de origen endógeno y exógeno, se ha estudiado la dieta como factor preventivo en el cáncer de pulmón. Fundamentalmente dentro de estas sustancias podemos destacar los beta-carotenos, vitamina C, vitamina E y selenio.

En una cohorte de pacientes estudiados por Menkes en 25.000 pacientes con niveles bajos de beta-carotenos se objetivó que estaban asociados a un aumento del riesgo de cáncer de pulmón de tipo epidermoide, pero no de otros tipos histológicos diferentes.

La vitamina C también presenta un efecto antioxidante. Existen varios estudios casos-control que relacionan los niveles bajos de vitamina C con la incidencia aumentada de cáncer de pulmón (riesgo relativo de 1,5 a 4 veces superior).

Alteraciones genéticas

El 85% de los casos de cáncer de pulmón se relacionan con el consumo del tabaco, y el resto por una combinación de factores genéticos y ambientales. El riesgo de padecer cáncer de pulmón en los fumadores es 22 veces mayor que en los no fumadores. No obstante, sólo un 15% de los pacientes fumadores desarrollarán cáncer de pulmón. Una predisposición genética podría explicar lo anterior.

En el cáncer de pulmón existen unas alteraciones genéticas que afectarían a genes supresores y oncogenes, que conllevarían la pérdida de los mecanismos de control del crecimiento celular dando lugar a un proceso de proliferación clonal de células anormales. Las alteraciones genéticas más frecuentes son las deleciones en el brazo corto de los cromosomas.

ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS (I)

somas 3 y 9, deleciones de la banda q21 del cromosoma 5, mutaciones en el p53 y mutaciones en el Kras¹⁻⁴. Los genes Kras son mediadores de la transmisión de señales, en equilibrio entre una forma activa y otra inactiva. El gen Kras mutado pierde la capacidad de inactivarse, y así puede estar activando el crecimiento celular de forma autónoma. Las mutaciones del Kras se objetivan en el 20%-50% de los cánceres de pulmón y pueden consistir en la sustitución de aminoácidos. Se han descrito 19 sustituciones diferentes de un nucleótido, con diferente poder de transformación, siendo los más frecuentes los que se localizaban en los codones 12,13 y 61⁵. Los pacientes con mutaciones Kras en el tejido tumoral presentan una menor supervivencia y falta de respuesta al tratamiento con quimio y radioterapia, además de un comportamiento más agresivo⁶.

La p53 actúa como factor de transcripción de muchos genes, que ejercen un papel crucial en la regulación del ciclo celular, en la reparación del ADN, diferenciación, neoangiogénesis y apoptosis. Está situada en el brazo corto del cromosoma 17 bajo la forma de una proteína nuclear y en el 50% de los cánceres de pulmón se objetivan mutaciones de p53. Las mutaciones suelen consistir en una deleción y suelen estar centradas en los exones del 5 al 8. Se ha llegado a correlacionar la presencia de mutaciones de Kras y p53 con corta supervivencia y pobre respuesta al tratamiento⁷.

Asimismo se han observado mutaciones en el exón 4 del gen de la beta-tubulina en un tercio de los pacientes con cáncer de pulmón diseminado tratado con paclitaxel (agente citostático que se une a la proteína beta-tubulina inactivando la mitosis de la célula tumoral). La respuesta fue significativamente menor en los pacientes con mutaciones. La supervivencia mediana fue de 10 meses para los pacientes sin mutaciones y de 3 meses para los que tuvieron mutaciones⁸. Lo anterior significaría que se podrían identificar grupos de pacientes para tratamiento quimioterápico individualizado con unos fármacos u otros dependiendo de ciertas mutaciones genéticas que determinarían la resistencia o no a ciertos fármacos.

El protooncogén bcl2 codifica una proteína inhibidora de la apoptosis denominada survivina. La sobre-expresión de bcl2 se detecta entre el 10%-25% de los tumores pulmonares^{9,10}. En un estudio se encontró transcripción de survivina en el 85% de los cánceres de pulmón, siendo la supervivencia a un año significativamente superior en aquellos pacientes sin transcripción (83% frente a 43%). Así, la survivina podría ser utilizada como marcador diagnóstico y pronóstico.

Además se ha observado sobre-expresión del oncogén erb2 que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el 20%-30% de los cánceres de pulmón no microcítico.

Patología

Se piensa que todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón pueden provenir de una célula totipotencial que expresaría diferentes fenotipos según los diferentes factores etiológicos que intervengan en cada caso en particular, condicionando fenómenos inflamatorios y proliferativos y derivando en atípicas, displasias y aumento del índice mitótico.

TABLA 1

Clasificación histológica abreviada del cáncer de pulmón

Carcinoma de pulmón microcítico o de células pequeñas
Variedad carcinoma de células pequeñas
Variedad carcinoma mixto de células pequeñas y grandes
Variedad carcinoma de células pequeñas combinado (cáncer de pulmón de células pequeñas combinado con componentes neoplásicos escamosos y/o glandulares)
Carcinoma de pulmón no microcítico o de células no pequeñas
<i>Carcinoma de células escamosas (epidermoide)</i>
Variedad de células fusiformes
<i>Adenocarcinoma</i>
Acinar
Papilar
Broncoalveolar
Tumor sólido con mucina
<i>Carcinoma de células grandes</i>
Células gigantes
Células claras
<i>Carcinoma adenoescamoso</i>
<i>Carcinoma indiferenciado</i>

En la tabla 1 se representa de forma esquemática la clasificación histológica del CPCNP.

En la denominación de CPNCP se incluyen tres tipos principales de tumores: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma de células grandes.

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma es actualmente el tipo más común de CPCNP y constituye aproximadamente el 40% de todos los casos. De entre todos los tipos de cáncer de pulmón es el que más frecuentemente afecta a no fumadores, siendo además el tumor pulmonar más frecuente en mujeres. Proviene de los epitelios distales y también de las glándulas mucinosas, por lo que tiende a ser periférico (figs.1 y 2). Suele presentar una diferenciación glandular, con formación de estructuras acinares o papilares y con posible producción de mucina. Tiene una alta tendencia a metastatizar tanto a los ganglios linfáticos regionales como a lugares distantes (fig. 3). Puede no producir síntomas respiratorios por la frecuente localización periférica del tumor primario.

Durante la pasada década se ha puesto de manifiesto un aumento de la incidencia del tipo broncoalveolar del adenocarcinoma (adenocarcinoma broncoalveolar), que crece a partir de los alvéolos pulmonares y parece derivarse de los neumocitos tipo 2. Forma estructuras columnares a lo largo de los alvéolos con importante producción de mucina. Puede presentarse como un infiltrado neumónico (fig. 4), nódulos múltiples diseminados por el pulmón y ocasionalmente como nódulo solitario.

Carcinoma epidermoide

Los carcinomas epidermoides comprenden aproximadamente el 30% de todos los cánceres de pulmón y debido a



Fig. 1. Adenocarcinoma pulmonar (radiografía de tórax).

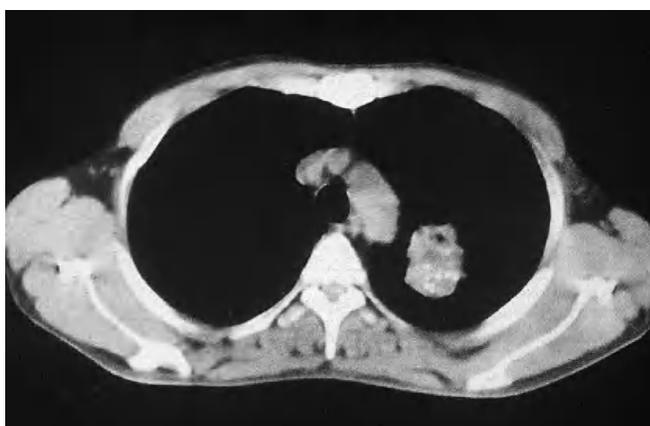


Fig. 2. Adenocarcinoma pulmonar (tomografía axial computarizada).

su mayor relación con el tabaco están en descenso. Se presentan como lesiones centrales y tienden a diseminarse a los ganglios linfáticos regionales (fig. 5); son el tipo de cáncer de pulmón que con mayor frecuencia tiende a permanecer localizado y se cavita. De hecho, estudios necrópsicos han puesto de manifiesto que entre el 15% y el 30% de los pacientes con carcinoma epidermoide pueden morir sin desarrollar metástasis a distancia. Histológicamente se caracterizan por la presencia de puentes intercelulares, existencia de desmosomas, perlas córneas y queratinización celular.

Carcinoma de células grandes

Comprende aproximadamente del 10% al 15% de todos los cánceres de pulmón. Se pueden presentar como tumores centrales o periféricos (fig. 6) y, como el adenocarcinoma, manifiestan alta propensión a metastatizar en los ganglios linfáticos regionales y en sitios distantes. Muestran células grandes, con abundante citoplasma, núcleo grande y nucleolo prominente.



Fig. 3. Metástasis cerebral de adenocarcinoma pulmonar (tomografía axial computarizada).



Fig. 4. Carcinoma bronquiolo alveolar (radiografía de tórax).

ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS (I)



Fig. 5. Carcinoma epidermoide pulmonar (radiografía de tórax).



Fig. 6. Carcinoma pulmonar de células grandes (radiografía de tórax).

El carcinoma neuroendocrino de células grandes es un tumor peculiar compuesto por células de gran tamaño, que crece formando trabeculaciones en empalizada. Se aprecian signos de diferenciación neuroendocrina en la inmunohisto-

química aunque no es nada frecuente la producción ectópica hormonal. Manifiestan un crecimiento rápido con diseminación metastásica precoz y, por lo tanto, son de pésimo pronóstico.

El carcinoma pleomórfico es un tumor pulmonar con baja incidencia y que se suele presentar en pacientes de edad avanzada. Microscópicamente muestra células multinucleadas, citoplasma eosinófilo y frecuentes mitosis.

Manifestaciones clínicas y criterios de sospecha. Complicaciones

Las manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón no microcítico dependen de la localización del tumor primario, de la afectación locorregional y de los sitios de afectación metastásica que existan. Además pueden existir síntomas derivados de la existencia de síndromes paraneoplásicos.

Síntomas y signos derivados de la afectación locorregional

En los pacientes en que la enfermedad está localizada, los síntomas más frecuentes se relacionan con la obstrucción de las vías aéreas principales, la infiltración del parénquima pulmonar y la invasión de las estructuras adyacentes, incluyendo la pared torácica, vasos sanguíneos mayores y vísceras.

Tos

La tos es la manifestación más frecuente de la presencia de un cáncer de pulmón, pero es importante recordar que son pacientes fumadores en activo o antiguos y, por tanto, pueden tener tos en relación con irritación crónica de las vías aéreas superiores o inferiores. Por lo tanto, es muy importante en los fumadores recabar información sobre si existe un aumento en frecuencia o en intensidad de su tos habitual. Si aparece tos con la ingesta se ha de sospechar fístula traqueo-esofágica. También pueden aparecer cuadros de tos con expectoración mucopurulenta secundarias a neumonitis obstructiva abscesificada o no. Por lo tanto, es importante realizar varias radiografías de tórax para seguimiento de los pacientes que han sido tratados de una neumonía hasta estar seguros de que las alteraciones radiológicas se han resuelto completamente.

Hemoptisis-disnea

El crecimiento endobronquial del tumor puede provocar estridor, necrosis y consiguientemente sangrado.

Así, la existencia de un aumento de la disnea y la aparición de hemoptisis pueden ser indicativas de la aparición de un cáncer de pulmón.

Derrame pleural

La aparición de un derrame pleural con un aumento de la disnea puede derivarse de la afectación pleural por el tumor.

Dolor torácico

Con cierta frecuencia, la afectación de la pared torácica por el tumor pulmonar motiva la aparición de dolor-torácico persistente.

Dolor en hombro-brazo

Los tumores pulmonares apicales que infiltran las estructuras adyacentes (también llamados tumores de Pancoast) producen dolor a nivel del hombro y brazo homolaterales como consecuencia de la compresión del plexo braquial. Los tumores de los segmentos apicales pulmonares pueden ser difíciles de diagnosticar mediante radiografía de tórax; por lo tanto, en pacientes con dolor persistente localizado a nivel del hombro, y particularmente si existen signos de afectación neurológica asociada, debe de realizarse una tomografía axial computarizada torácica (TAC) para descartar la existencia de tumores apicales.

Síndrome de Horner

Asimismo, los tumores pulmonares apicales pueden invadir el ganglio simpático estrellado provocando la aparición de un síndrome de Horner, que se caracteriza por ptosis, miosis y anhidrosis ipsilateral.

Ronquera. Disfonía

Los cánceres de pulmón y sus metástasis ganglionares mediastínicas pueden comprimir el nervio laríngeo recurrente provocando ronquera secundaria a la paresia o parálisis de cuerdas vocales. Esto se da mucho más frecuentemente en el hemitórax izquierdo, donde el nervio laríngeo recurrente pasa por debajo del cayado aórtico, pero también puede ocurrir en el derecho por lesiones altas mediastínicas.

Otros síntomas y síndromes clínicos

También mediante compresión o invasión los tumores pulmonares pueden ocasionar disfagia por afectación esofágica o síndrome de vena cava superior por afectación de las estructuras vasculares.

La aparición de estridor suele ser secundaria a la compresión o invasión de la traquea, mientras que puede ocurrir taponamiento cardíaco por acumulación de derrame pericárdico debido a la afectación de la superficie pericárdica. Debe sospecharse ante la existencia en la radiografía de tórax de cardiomegalia y en la exploración clínica ingurgitación yugular y pulso paradójico. Se confirma mediante ecocardiografía y obtención de citología positiva para células malignas tras la pericardiocentesis.

Algunas veces puede apreciarse en la radiografía de tórax elevación del hemidiafragma secundario a parálisis del nervio frénico por infiltración, pudiendo estar el paciente asintomático o presentar sensación disneica.

Síntomas y signos derivados de la enfermedad metastásica

El cáncer de pulmón puede diseminarse a múltiples sitios. Las localizaciones metastásicas más frecuentes son en hueso, hígado, cerebro, pulmón (contralateral o ipsilateral) y glándulas adrenales.

Metástasis cerebrales y medulares

Así, los pacientes con cáncer de pulmón con metástasis cerebrales pueden quejarse de cefaleas o de síntomas específicos neurológicos, o bien los familiares pueden notar una disminución de su agudeza mental. Por otra parte, puede ocurrir compresión de la médula espinal secundaria a metástasis, resultando en una secuencia característica de síntomas: dolor seguido de disfunción motora, acompañada de síntomas sensitivos. El paciente puede tener alguno o todos estos síntomas.

Es importante resaltar que los enfermos que se quejan de dolor a un determinado nivel de la columna vertebral con irradiación en banda a uno o a los dos lados del tronco, pueden tener compresión de la médula espinal. La tos y el estornudo suelen causar una importante exacerbación del dolor derivado de la compresión medular.

En los pacientes con enfermedad avanzada puede aparecer afectación meníngea por infiltración de células tumorales, denominada carcinomatosis meníngea. Condiciona un pronóstico ominoso para el paciente y se puede diagnosticar mediante resonancia magnética (RM) y confirmarse mediante citología del líquido cefalorraquídeo (LCR) tras punción lumbar.

Metástasis adrenales

El cáncer de pulmón metastatiza frecuentemente a las glándulas adrenales (hasta en un 40% de los casos de pacientes con cáncer de pulmón a los que se efectúa necropsia) y, ocasionalmente, puede causar dolor en flancos. Sin embargo, en general, las metástasis adrenales suelen ser asintomáticas. Por otro lado, es relativamente raro que las metástasis adrenales deriven en una insuficiencia suprarrenal.

Metástasis hepáticas

La clínica que presentan los pacientes con metástasis hepáticas es muy inespecífica, apareciendo dolor en flanco derecho, astenia o digestión pesada. Analíticamente puede sospecharse por aumento de las enzimas hepáticas con patrón de colostasis disociada. La ascitis o la ictericia secundaria a infiltración del parénquima hepático por la neoplasia pueden surgir cuando la enfermedad está muy avanzada.

Metástasis óseas

La localización preferente de la afectación ósea es en columna vertebral. La aparición de dolor óseo, elevación de fosfatasa alcalina o hipercalcemia debe hacer sospechar diseminación esquelética.

Síntomas y signos paraneoplásicos

Síndrome constitucional

La aparición de un cuadro constitucional con astenia, anorexia y pérdida de peso aparece en un 80% de los pacientes en el curso de la enfermedad. Multitud de mediadores humorales como son los neuropéptidos, interleucinas y el factor de necrosis tumoral intervienen en la caquexia tumoral. Como resultado de un estado hipermetabólico se desemboca en una pérdida proteínica progresiva de difícil solución.

ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS (I)

Acropaquias

Aunque los dedos en palillo de tambor pueden aparecer en una amplia variedad de condiciones, es importante que el médico los detecte, porque en su presencia la realización de una radiografía de tórax puede evidenciar precozmente la presencia de un cáncer de pulmón. Un porcentaje pequeño de pacientes con cáncer de pulmón pueden tener síntomas de osteoartropatía hipertrófica néumica de Pierre-Marye. En este síndrome aparece una inflamación del periostio que deriva en la aparición de dolor en las áreas afectadas que son, sobre todo, tobillos y rodillas.

Lesiones cutáneas

A nivel cutáneo pueden aparecer hiperqueratosis, dermatopolimiositis, acantosis *nigricans*, hiperpigmentación, *Erythema giratum repens* e hipertrichosis lanuginosa. El trastorno hematológico más frecuente es la aparición de anemia de trastorno crónico, pero también pueden aparecer reacción leucemoide, trombocitosis, eosinofilia, coagulación intravascular diseminada, leucoeritroblastosis y aplasia de la serie roja.

Endocrinometabólicas

Como resultado de la producción hormonal se puede observar hipercalcemia tumoral, relacionada con la producción neoplásica de PTH-like, que se debe diferenciar de aquella producida por metástasis óseas. El síndrome de Cushing secundario a producción ectópica de hormona corticotropa (ACTH) puede verse rara vez. La aparición de síndrome carcinoide es extremadamente rara en pacientes con tumor carcinoide bronquial. La aparición de ginecomastia, elevación de la hormona del crecimiento, hipoglucemia e hiperaldosteronismo pueden verse en alguna rara ocasión.

Síntomas-síndromes neurológicos

A nivel neurológico, lo más frecuente es la aparición de todo tipo de neuropatías periféricas. Es mucho menos frecuente la aparición de cuadros neurológicos centrales como la degeneración cerebelosa aguda, leucoencefalopatía multifocal progresiva, la neuritis óptica, la neuropatía autonómica y el síndrome de Eaton-Lambert, que es casi exclusivo del carcinoma microcítico.

Estrategias diagnósticas

La presencia de una tumoración pulmonar obliga en primer lugar a discernir si es de naturaleza benigna o maligna. Para ello se utilizará la historia clínica y las diferentes pruebas de imagen para después obtener la confirmación histológica de malignidad. Después se debe estudiar la extensión local-regional o a distancia de la enfermedad.

Historia y examen físico

El diagnóstico y la estadificación de un cáncer de pulmón deben comenzar por una buena historia clínica y exploración. Cuando se recoge la historia clínica el médico debe de tener en mente la tendencia del cáncer de pulmón a afectar

las vías aéreas principales y otras estructuras centrales. De igual manera, en la exploración clínica deben de considerarse los patrones de diseminación metastásica y las posibles manifestaciones sistémicas. Se debe preguntar específicamente al paciente si ha notado masas palpables, dolores óseos, dolor de cabeza o cambios en la visión. Una cuidadosa auscultación y percusión deben detectar la presencia de atelectasia o derrame pleural. Asimismo, la auscultación del tórax puede poner de relieve la obstrucción de las vías aéreas principales o la presencia de una consolidación pulmonar. Un hígado agrandado puede sugerir la presencia de metástasis hepáticas.

El examen de las fosas supraclaviculares debe ser cuidadoso porque la detección en esta área de un ganglio linfático agrandado puede proporcionar el medio de llegar a un diagnóstico mediante biopsia o citología por punción aspirado. Además, la identificación de metástasis ganglionares supraclaviculares tiene importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. Así, por ejemplo, las metástasis supraclaviculares eliminan la posibilidad de un tratamiento quirúrgico radical en el CPNPC.

La presencia de infecciones respiratorias de repetición, así como el aumento de la tos con expectoración hemoptoica son sugestivos de neoplasia pulmonar. La aparición de ronquera o afonía orienta hacia la afectación del nervio recurrente. El edema facial y la disnea hacen sospechar la existencia de síndrome de vena cava superior. El dolor óseo sugiere la existencia de metástasis óseas y se puede sospechar la diseminación cerebral por los cuadros neurológicos.

Citología de esputo

La sensibilidad es baja dependiendo principalmente de la calidad y cantidad del esputo, del tamaño del tumor y de la proximidad del tumor a las vías aéreas. Para los tumores de origen broncogénico la sensibilidad es del 80%, pero para los tumores periféricos es menor del 25%. Probablemente por su localización central, su mayor tamaño y su tendencia a la exfoliación, los carcinomas epidermoides son detectados con mayor frecuencia que los adenocarcinomas.

Radiografía de tórax

Se debe efectuar siempre una radiografía de tórax posteroanterior (PA) y lateral (L) a pacientes de alto riesgo que tienen síntomas respiratorios nuevos. Ésta no solamente es de fundamental importancia en la valoración de la extensión local del tumor primario, sino que también puede suministrar información sobre una posible enfermedad metastásica.

En la radiografía de tórax siempre debe descartarse la presencia de derrame pleural, nódulos pulmonares sincronos, o imágenes compatibles con metástasis óseas. Si existe un mediastino ensanchado casi siempre se debe a enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos mediastínicos. La comparación con radiografías de tórax previas, cuando existen, es casi siempre de gran ayuda.

Tomografía axial computarizada

La realización de una TAC del tórax y del abdomen superior, con inclusión del hígado y de las glándulas suprarrenales es obligada para definir mejor aún la extensión del tumor primario y la existencia o no de metástasis ganglionares o parenquimatosas. Aproximadamente el 8% de los ganglios de menos de 1 cm en su mayor dimensión, el 30% de los ganglios entre 1 y 2 cms y el 60% de los de más de 2 cms contienen tumor metastático. El agrandamiento de los ganglios linfáticos mediastínicos de causa no tumoral es más frecuente en pacientes con historia de infecciones pulmonares crónicas de causa obstructiva. La documentación histológica de la presencia o ausencia de tumor en los ganglios linfáticos mediastínicos es necesaria si se estima que este hecho cambiaría el tipo de tratamiento a emplear.

Es importante recordar que los pacientes que presentan de forma persistente tos y disnea y que tienen una radiografía de tórax normal pueden estar padeciendo una lesión central, que no se obvia en la radiografía de tórax, pero sí fácilmente detectada con una TAC. Los tumores pulmonares apicales (tumores de Pancoast) pueden ser difíciles de detectar en la radiografía de tórax, pero suelen ser evidentes en la TAC.

Las glándulas suprarrenales pueden ser el único sitio de afectación metastásica en al menos el 10% de los pacientes con CPNCP. Así, una glándula suprarrenal que aparezca deformada o agrandada en la TAC debería ser biopsiada. No se debe catalogar a los pacientes como metastáticos denegándoles de esta forma una posible intervención curativa sobre la base de la TAC y, por tanto, se debe obtener una confirmación histológica.

Además la TAC aporta información sobre la probable invasión de la pared torácica, vértebras o afectación pleural, que pueda no ser evidente en la radiografía de tórax. Es muy eficaz también en la valoración de la afectación hepática.

Resonancia magnética

No aporta grandes beneficios en la valoración de las lesiones pulmonares en relación a la TAC. La única ventaja existente se refiere al diagnóstico de las masas paravertebrales y en la existencia o no de compresión del canal medular.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET) se fundamenta en la captación de glucosa por las células cancerosas, objetivándose en la tomografía una alta captación en los tejidos tumorales respecto a los tejidos sanos. Es de reciente introducción en la clínica, y se utiliza para identificar afectación mediastínica ganglionar o metástasis ocultas, no evidenciables por las pruebas complementarias habituales. Está indicada en el estudio de nódulos pulmonares solitarios y en el estudio de extensión definitivo de carcinomas no mi-

crocíticos considerados quirúrgicos mediante los demás métodos habituales de estudio de extensión.

Obtención del diagnóstico histológico de cáncer pulmonar

El próximo paso es intentar obtener diagnóstico histológico o citológico de la lesión radiológica; la única excepción serían algunos pacientes con una lesión pulmonar periférica de reciente aparición sin evidencia de metástasis locorregionales o a distancia, en los que no se necesita un diagnóstico histológico preoperatorio.

Fibrobroncoscopia

Aunque con la realización de citologías seriadas de esputos durante 3 días consecutivos frecuentemente se obtiene un diagnóstico citológico de las lesiones centrales, la mayoría de los clínicos proceden directamente a realizar una broncoscopia. En lesiones centrales la broncoscopia puede proporcionar un diagnóstico citológico y/o histológico en el 80%-85% de los casos y, además, información importante para la estadificación del cáncer de pulmón, como es si el tumor afecta a la tráquea distal o la carina.

En las lesiones periféricas es menos frecuente que sea diagnóstica la broncoscopia, variando la tasa de falsos negativos entre el 20% y el 50%.

Biopsia con aguja fina

Si existe una lesión periférica que no invade la pared torácica y que no se asocia a adenopatías mediastínicas, es razonable proceder directamente a la resección quirúrgica porque el paciente requerirá resección del nódulo sospechoso independientemente del resultado de la biopsia con aguja fina, y porque existe un 10% de incidencia de neumotórax que requiere la colocación de un tubo torácico después de la biopsia con aguja. La biopsia con aguja fina con control de TAC se reservará para aquellos que tienen una situación cardiopulmonar inadecuada para la cirugía y para los pacientes que tienen una masa pulmonar periférica con evidencia clínica de metástasis diseminadas.

Mediastinoscopia

A los pacientes con adenopatías mediastínicas de más de 1 cm debería practicárseles mediastinoscopia si el tratamiento va a depender de los resultados de ésta. La mediastinoscopia proporciona no sólo un diagnóstico histológico, sino también información importante en cuanto a la estadificación. Si están afectados ganglios de múltiples niveles, la mayoría de los cirujanos torácicos no procederán directamente a la intervención, sino que ofrecerán a estos pacientes la posibilidad de entrar en ensayos clínicos de tratamientos neoadyuvantes. Alternativamente, estos pacientes podrían ser tratados sólo con quimio y radioterapia torácica. Sin embargo, si una sola estación ganglionar ipsilateral contiene tumor, muchos cirujanos se inclinarán a efectuar la resección pulmonar y la disección de los ganglios mediastínicos, y aconsejarán al paciente entrar en un ensayo de tratamiento adyuvante. La afectación de los ganglios mediastínicos

ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS (I)

contralaterales (N3) o la existencia de un T4 (estadio IIIB) se considera generalmente como contraindicación de la resección quirúrgica, aún cuando se administrase antes quimioterapia neoadyuvante.

Mediastinotomía paraesternal anterior (procedimiento de Chamberlain)

Puede estar indicada en los pacientes que requieren evaluación del mediastino o del hilio izquierdo así como de la ventana aorto-pulmonar (zonas habitualmente mal visualizadas en mediastinoscopia cervical), por sospecharse a estos niveles la existencia de ganglios linfáticos metastásicos o extensión directa tumoral. Al igual que existe con la mediastinoscopia, la tasa de complicaciones es baja.

Toracocentesis diagnóstica. Videotoracoscopia

Los pacientes que tienen derrames pleurales serán sometidos a toracocentesis. La videotoracoscopia se está utilizando cada vez más en pacientes con derrames, ya que permite la visualización directa de la superficie pleural, biopsiar directamente nódulos pleurales, y puede también facilitar la realización de una biopsia de los ganglios mediastínicos homolaterales.

Evaluación de la existencia de enfermedad metastásica

Los individuos en estadio clínico I o II basado en la anamnesis, exploración física, radiografía de tórax y TAC, sin evidencia de lesiones óseas o neurológicas, y con hemograma y bioquímica sanguínea normales no requieren que se les practiquen exploraciones del cerebro o del esqueleto.

Sin embargo, a los pacientes sintomáticos con estadio clínico I o II, incluyendo aquellos con pérdida de peso mayor del 5% de su peso habitual y aquellos que no pueden trabajar normalmente debido a un *performance status* disminuido (ECOG [*Eastern Cooperative Oncology Group*] mayor o igual a 2), se les deben practicar exploraciones cerebrales y del esqueleto. También, las TAC de tórax deben incluir rutinariamente las glándulas suprarrenales y el hígado. Hoy en día, cuando es técnicamente accesible, la realización de PET con fluorodeoxiglucosa nos puede confirmar definitivamente aquellos casos candidatos a cirugía.

A los pacientes con hallazgos físicos o de laboratorio (como una fosfatasa alcalina elevada), o síntomas sugestivos de metástasis a distancia, se les deben practicar las exploraciones apropiadas para evaluar las localizaciones sospechosas. La resonancia magnética con gadolinio y/o TAC cerebral con contraste y la gammagrafía ósea con tecnecio son las exploraciones de elección para evaluar las posibles lesiones neoplásicas en cerebro o esqueleto. En algunos casos podrán ser de interés radiografías simples de determinadas zonas dolorosas del esqueleto.

Estadificación

La distribución en estadios (diferentes grados de extensión de la enfermedad) debe de realizarse de una forma metódi-

ca y detallada, de manera que puedan hacerse recomendaciones terapéuticas adecuadas para cada estadio y también sea posible la comparación de los resultados del tratamiento obtenidos en diferentes instituciones. De tal manera, cada estadio representa un grupo con connotaciones pronósticas y terapéuticas específicas. Para la estadificación de los tumores no microcíticos de pulmón se propuso en 1986 el sistema TNM (*Internacional System for Staging Lung Cancer*), que posteriormente ha sido revisado en 1997 por Mountain (tabla 2).

Los estadios del cáncer de pulmón pueden ser clínicos (aquellos obtenidos mediante técnicas no invasivas o mínimamente invasivas) o patológicos (basados en muestras tisulares obtenidas durante la cirugía).

TABLA 2
Clasificación TNM del cáncer de pulmón

Tumor primario (T)

TX: tumor probado por la presencia de células malignas en secreciones bronco-pulmonares, pero no visualizado radiográficamente o por broncoscopia, o cualquier tumor que no pueda ser evaluado en el estadiaje pretratamiento

T0: no evidencia de tumor primario

Tis: carcinoma *in situ*

T1: tumor ≤ 3 cm en su mayor dimensión, rodeado de pulmón o de pleura visceral, y sin evidencia de invasión proximal a un bronquio lobar en la broncoscopia

T2: tumor > 3 cm en su mayor dimensión, o tumor de cualquier tamaño que, o bien invade la pleura visceral, o bien se asocia a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar (pero sin afectar al pulmón entero). En la broncoscopia la extensión proximal detectable del tumor debe ser dentro de un bronquio lobar o al menos 2 cm distal a la carina

T3: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica (incluyendo tumores del sulcus superior), diafragma, pleura mediastínica o pericardio sin afectar al corazón, los grandes vasos, la tráquea, el esófago o cuerpos vertebrales; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina pero sin afectarla

T4: tumor de cualquier tamaño con invasión del mediastino o afectación del corazón, los grandes vasos, la tráquea, el esófago, cuerpos vertebrales o carina; o presencia de derrame pleural maligno

Afectación ganglionar (N)

N0: no afectación metastásica demostrable en los ganglios linfáticos regionales

N1: metástasis a los ganglios linfáticos peribronquiales o de la región hilar homolateral, incluyendo la invasión directa

N2: metástasis a los ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales o a los ganglios subcarinales

N3: metástasis a los ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales o a ganglios escalenos o supraclaviculares homo o contralaterales

Metástasis a distancia (M)

M0: no metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

Estadios

Carcinoma oculto: TX, N0, M0

0: Tis, N0, M0

IA: T1, N0, M0

IB: T2, N0, M0

IIA: T1, N1, M0

IIIB: T2, N1, M0

T3, N0, M0

IIIA: T3, N1, M0

T1-3, N2, M0

IIIB: Cualquier T, N3, M0

T4, cualquier N, M0

IV: Cualquier T, cualquier N, M1

Factores pronósticos

El factor pronóstico más importante del cáncer de pulmón es *el estadio* de la enfermedad. Dentro de cada estadio, los factores pronósticos más importantes son el *performance status* y la pérdida de peso reciente (mayor o menor del 5% del peso habitual). Las 2 escalas usadas para definir el *performance status* son la de Karnofsky (tabla 3) y la de la ECOG (tabla 4).

Se consideran factores de mal pronóstico, de mucha menor importancia que los anteriormente mencionados, el sexo masculino, la presencia de metástasis óseas, la elevación de la LDH sérica, y la presencia de síntomas. La presencia de diseminación hepática y ósea supone una supervivencia más corta. Las metástasis cerebrales conllevan por lo general un pronóstico ominoso. El tipo histológico de adenocarcinoma condiciona también menor supervivencia, con mayor riesgo de metástasis cerebrales.

A nivel genético, se considera que pudiesen tener peor pronóstico los tumores aneuploides, aquellos que muestran sobreexpresión del oncogén del factor de crecimiento epidérmico c-erb2, mutaciones del gen Kras, del gen supresor de tumores p53 o bien alteración de los microsátelites en los cromosomas 2p y 3p.

TABLA 3

Escala para la medición del *performance status* según Karnofsky

Capaz de desarrollar una actividad normal y trabajar. No precisa ningún cuidado especial	100. Normal. No presenta signos ni síntomas de enfermedad 90. Capaz de una actividad normal; ligeros síntomas o signos de enfermedad 80. Actividad normal con esfuerzo. Algunos síntomas
Incapaz de trabajar. Puede vivir en su domicilio y ocuparse de sus necesidades personales. Precisa cierto grado de asistencia	70. Puede cuidar de sí mismo. Incapaz de desarrollar una actividad o trabajo activo normal 60. Precisa ocasionalmente asistencia, pero es capaz de atender por sí mismo a la mayor parte de sus propias necesidades 50. Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos
Incapaz de valerse por sí mismo. Requiere hospitalización. Rápida progresión de la enfermedad	40. Encamado. Requiere asistencia y cuidados especiales 30. Estado severo. Indicada hospitalización 20. Estado grave. Necesitaría hospitalización e intenso general de sostén 10. Estado muy grave. Rápida progresión de la enfermedad 0. Muerte

Modificada de Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948; 1: 634-56.

TABLA 4

Escala para la medición del *performance status* según la Eastern Cooperative Oncology Group

0. Actividad normal
1. Con síntomas, pero casi totalmente activo
2. Pasa algún tiempo en cama, pero necesita estar encamado menos del 50% de las horas diurnas
3. Necesita estar en cama más del 50% de las horas diurnas
4. Incapaz de estar levantado

Modificada de Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E III, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man. Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis* 1960; 11:7-33.

Estrategias terapéuticas. Indicaciones

Estadio I de cáncer de pulmón no microcítico

El estadio I comprende aquellos casos clasificados como T1 N0 M0 y T2 N0 M0. La cirugía es el tratamiento de elección para los pacientes con estadio I de CPNCP. Debe hacerse una cuidadosa evaluación preoperatoria de las condiciones médicas globales del paciente, especialmente en lo que se refiere a su reserva pulmonar, antes de hacer una indicación quirúrgica. La tasa de mortalidad postoperatoria inmediata varía con la edad, pero puede esperarse entre un 3% a un 5% cuando se realiza una lobectomía¹¹. Se puede considerar la resección pulmonar segmentaria o en cuña en los pacientes con función pulmonar deficiente. Aquellos pacientes tratados con lobectomía tendrían una tasa menor de recurrencias locales que aquellos tratados con una resección más limitada, pero no hay diferencias significativas en cuanto a la supervivencia. Las pruebas de ejercicio pueden ayudar en la valoración de aquellos pacientes con función pulmonar deficiente que podrían soportar o no la resección pulmonar. La resección en cuña pulmonar a través de videotoracoscopia puede permitir resecciones pulmonares limitadas en pacientes con mala función pulmonar que no son candidatos a lobectomía.

Los pacientes con estadio I y con suficiente reserva pulmonar pero inoperables por otra causa (cardiopatía grave, etc.) o que rechazan la cirugía, pueden ser tratados mediante radioterapia, pudiendo alcanzarse cifras de supervivencia a los 5 años entre el 10% y el 27%. Los resultados son siempre mejores para los casos T1 N0 M0 con supervivencias a los 5 años entre el 32% y el 60% según las series. La dosis de radioterapia administrada en estos casos es de aproximadamente 6.000 cGys sobre el volumen tumoral conocido y 5.000 cGys sobre mediastino.

Muchos pacientes con estadio I tratados quirúrgicamente desarrollarán metástasis regionales o a distancia¹². Sin embargo, ni la radioterapia ni la quimioterapia postoperatoria han demostrado beneficios de forma consistente. En los pacientes con tumores T1 N0 resecaos, la tasa de desarrollo de segundos tumores extrapulmonares es de 1,8% por año y de 1,6% por año para nuevos tumores pulmonares¹³.

Estadio II de cáncer de pulmón no microcítico

El estadio II engloba los casos T1N1M0, T2N1M0 y T3N0M0. La cirugía es también el tratamiento de elección en el estadio II del CPNCP. Nuevamente es necesaria una cuidadosa evaluación preoperatoria ya que la tasa de mortalidad postoperatoria inmediata es entre el 5% y el 8% de aquellos pacientes sometidos a neumectomía y entre el 3% y el 5% de aquellos sometidos a lobectomía.

Los pacientes con estadios II inoperables pero con suficiente reserva pulmonar pueden ser tratados con radioterapia con 6.000 cGys sobre el T y 5.000 cGys sobre mediastino. De esta forma, los pacientes con buen *performance status* pueden alcanzar supervivencias a 3 años del 20% y del 10% a 5 años.

ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS (I)

También muchos pacientes tratados con cirugía radical desarrollarán metástasis o recidivas locales. No obstante, tampoco en estadio II la radioterapia ni la quimioterapia postoperatoria han demostrado de forma consistente aumentar la supervivencia.

Estadio IIIA de cáncer de pulmón no microcítico

El estadio IIIA de CPNPC comprende los casos T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0 y T3N2M0. Los pacientes con estadio clínico IIIA N2 tienen una supervivencia global a 5 años entre el 10% y el 15%; sin embargo, los pacientes con afectación mediastínica voluminosa (visible en la radiografía de tórax) sólo tienen una supervivencia entre el 2% y el 5% a los 5 años.

Dependiendo de las circunstancias clínicas, las principales modalidades terapéuticas que se consideran en el tratamiento del estadio IIIA del CPNPC son la radioterapia, la quimioterapia, la cirugía o combinaciones de estas tres. Aunque la mayoría de estos pacientes no alcanzan la respuesta completa con la radioterapia sola, existe una supervivencia a los 5 años entre el 5% y 10% entre los pacientes tratados con dosis de irradiación de 6.000 cGys, con buen resultado además en cuanto a paliación de síntomas. Los pacientes que más se benefician de radioterapia son aquellos que tienen un buen *performance status* y los que han sufrido toracotomía con intención curativa¹⁴. En base a los malos resultados a largo plazo, todos los pacientes con estadio IIIA serían considerados candidatos a ser tratados dentro de ensayos clínicos. Un estudio prospectivo aleatorizado demostró mejor supervivencia administrando 3 dosis diarias de radioterapia en vez de una sola¹⁵.

La adición de quimioterapia, con combinaciones a base de cisplatino y derivados, a la radioterapia ha demostrado mejorar la supervivencia en estudios clínicos prospectivos¹⁶⁻¹⁹. Un metaanálisis de los datos de pacientes de 11 estudios aleatorizados demostró que la quimioterapia con platino asociada a la radioterapia resultaba en un 10% de reducción del riesgo de muerte comparada con la radioterapia sola²⁰. La secuencia óptima de administración y las dosis de quimioterapia todavía no se conocen.

La administración de quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) ha mostrado ser efectiva en 2 pequeños estudios de un total de 120 pacientes con estadio IIIA^{21,22}. Los 58 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 3 ciclos de quimioterapia con platino seguidos de cirugía obtuvieron una supervivencia más de 3 veces superior que aquellos pacientes tratados con cirugía no precedida de quimioterapia en ambos estudios. Dos estudios más han evaluado los resultados de la administración de 2 a 4 ciclos de quimioterapia o poliquimioterapia más irradiación torácica seguida de cirugía en 211 pacientes con estadio IIIA con N2 histológicamente confirmado²³. Entre el 65% y el 75% de los pacientes pudieron ser operados de forma radical de sus neoplasias y del 27% al 28% estaban vivos a los 3 años. Estos resultados son alentadores y, por tanto, el tratamiento combinado a base de quimioterapia neoadyuvante, cirugía y/o radioterapia torácica

debe ser considerado en pacientes con buen estado general y estadio IIIA.

Por otro lado, la irradiación postoperatoria en los casos con afectación mediastínica homolateral (N2) parece que mejora el control local pero no aumenta la supervivencia. Un metaanálisis de 9 estudios aleatorizados evaluando la radioterapia postoperatoria frente a la cirugía sola no mostró ventaja en supervivencia para el grupo que recibía radioterapia ni siquiera en el subgrupo de N2²⁴.

Asimismo, un estudio comparando la irradiación postoperatoria sola con radioterapia postoperatoria simultánea con quimioterapia con cisplatino y etopósido no mostró ninguna ventaja en cuanto a supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global²⁵. Así pues, sobre la base de lo expuesto los tratamientos adyuvantes postoperatorios deben ser considerados bajo investigación aún. Tampoco ninguna forma de inmunoterapia ha demostrado beneficios consistentes en el tratamiento del CPNPC.

Tumores de sulcus superior (T3, N0 o N1, M0)

Los tumores del sulcus superior merecen una especial atención, ya que tienen una especial capacidad para invadir localmente, dada su localización, con una tendencia reducida a metastatizar a distancia. Por consiguiente, el tratamiento local tiene potencial curativo, especialmente para los casos T3 N0. La radioterapia sola, la radioterapia precedida o seguida de cirugía o incluso la cirugía sola en casos seleccionados pueden ser curativas en algunos pacientes, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 20% o superior. Los pacientes con tumores más extensos de esta área, o tumores de Pancoast verdaderos, tienen peor pronóstico y no se benefician de tratamiento quirúrgico inmediato. El tratamiento con quimio-radioterapia concurrente seguido de cirugía puede conseguir los mejores resultados, particularmente para aquellos enfermos con enfermedad T4, N0 o N1²⁶.

Estadios IIIB de cáncer de pulmón no microcítico

Agrupar todos los casos con T4 o N3, es decir, aquellos con cualquier T, N3, M0 y aquellos otros con T4, cualquier N, M0. Los pacientes con estadio IIIB de CPNPC no se benefician de tratamiento con cirugía sola, y se consiguen mejores resultados administrando inicialmente quimioterapia, quimio-radioterapia o radioterapia sola, en dependencia del *performance status* y de las localizaciones tumorales. Así, la mayoría de los enfermos con buen *performance status* serían candidatos a tratamiento combinado con radio-quimioterapia; sin embargo, los pacientes con derrame pleural no son tratables con radioterapia, y deberían ser tratados como los enfermos en estadio IV.

Muchos estudios aleatorizados con pacientes con estadios III irresecables de CPNPC muestran que el tratamiento con quimioterapia con cisplatino seguida o concurrente con la irradiación torácica se asocia a mejores resultados que los conseguidos con radioterapia sola¹⁶⁻²⁷. Por otro lado un

metaanálisis con los datos de los pacientes de 11 ensayos randomizados mostró que el tratamiento con quimioterapia con cisplatino y radioterapia resultaba en una reducción del 10% del riesgo de muerte en comparación con aquellos enfermos tratados con radioterapia sola²⁰.

Los pacientes con enfermedad en estadio IIIB y un *performance status* pobre sólo serían candidatos a considerar la radioterapia paliativa de los síntomas (por ejemplo tos, hemoptisis, dolor, síndrome de vena cava superior, etc.).

Dada la pobreza de los resultados conseguidos, los pacientes con estadio IIIB serían candidatos a entrar en ensayos clínicos investigando nuevas pautas de administración de radioterapia, radio-sensibilizadores y tratamientos combinados que pudiesen conducir a una mejora del control de la enfermedad.

Estadios IV de cáncer de pulmón no microcítico

El estadio IV de CPNCP comprende todos aquellos casos que tienen metástasis, es decir, se puede definir como cualquier T, cualquier N, M1.

La quimioterapia paliativa utilizando cisplatino o carboplatino se asocia con respuestas objetivas y subjetivas en pacientes con CPNCP metastático. Estudios aleatorizados han mostrado que la quimioterapia con cisplatino produce unos pequeños beneficios en la supervivencia a corto plazo (del orden de 4 a 6 semanas) en comparación con el tratamiento sólo de soporte en los enfermos con estadios IIIB inoperable o IV. Aunque los efectos tóxicos varían, los resultados son similares con la mayoría de las combinaciones de fármacos que utilizan platino. Un estudio prospectivo randomizado comparó 4 de los regímenes de quimioterapia más usados para pacientes con estadios IIIB y IV (cisplatino/paclitaxel, cisplatino/gemcitabina, cisplatino/docetaxel y carboplatino/paclitaxel)²⁸ sin que ninguna de las combinaciones tuviese una manifiesta superioridad frente a las demás en cuanto a tasa de respuestas o supervivencia. La tasa de respuesta para los 1.158 pacientes incluidos fue del 19%, mientras la supervivencia media fue de 7,9 meses. Los pacientes con *performance status* de 2 tuvieron significativamente peores efectos tóxicos y supervivencia en comparación con aquellos con *performance status* de 0 ó 1. Otro estudio prospectivo randomizado comparó la combinación de carboplatino/paclitaxel con cisplatino/vinorelbina, sin encontrar tampoco diferencias significativas entre ambas combinaciones²⁹.

La quimioterapia con platino puede estar contraindicada en algunos pacientes ancianos debido a otras patologías de base asociadas o a la reducción de la reserva funcional de muchos órganos (riñón, hígado, médula ósea, corazón) debida a la edad. Los estudios hasta la fecha sugieren que los pacientes ancianos con buen estado general y sin patología grave asociada se pueden beneficiar de la quimioterapia con platino en igual medida que los enfermos más jóvenes, con efectos tóxicos tolerables. En pacientes con contraindicación para el uso de compuestos de platino no existe evidencia de que el uso de poliquimioterapia sin platino sea superior al uso de mono-quimioterapia con vinorelbina o gemcitabina.

Fuera del ámbito de un ensayo clínico, la quimioterapia paliativa será administrada solamente a pacientes con buen

estado general y lesiones tumorales evaluables, quienes tras ser informados de los efectos tóxicos posibles y los limitados beneficios esperados, acepten tal tratamiento.

La radioterapia puede ser efectiva en la paliación de los síntomas derivados de la afectación local como compresión de la tráquea, del esófago o de bronquios principales; metástasis óseas o cerebrales; dolor; parálisis de cuerda vocal; hemoptisis o síndrome de vena cava superior. En algunos casos, el tratamiento con láser endobronquial y/o la braquiterapia han sido utilizados para combatir las lesiones obstructivas proximales.

En los raros pacientes que se diagnostican con un tumor primario resecable y, al mismo tiempo, una metástasis única cerebral, está indicada la resección de la lesión cerebral con posterior extirpación del tumor primario, seguida de quimioterapia postoperatoria y radioterapia holocraneal complementaria³⁰.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis

✓ Ensayo clínico controlado

✓ Epidemiología

1. Fukuyama Y, Mitsudomi T, Sugio K, Ishida T, Akazawa K, Sugimachi K. Kras and p53 mutations are independent unfavourable prognostic indicator in patients with non small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997;75:1125-30.
2. Rosell R, Li S, Skacel ZZ, Mate JL, Mestre J, Camela M. Prognostic impact of mutated K-ras gene in surgically resected non-small cell lung cancer patients. *Oncogene* 1993;8:2401-12.
3. De Anta JM, Jassem E, Rosell R, Martínez Roca M, Jassem J, Marínez-López E, et al. TP53 mutational pattern in Spanish and Polish non-small cell lung cancer patients: null mutations are associated with poor prognosis. *Oncogene* 1997;15:2951-8.
4. Sánchez Céspedes M, Rosell R, Pifarré A, López-Cabrerizo MP, Barnadas A, Sánchez JJ. Microsatellite alteration at 5q21, 11p13 and 11p15 do not predict survival in not small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:1229-35.
5. Sánchez Céspedes M, Monzó M, Rosell R, Pifarré A, Calvo R, López-Cabrerizo MP, et al. Detection of chromosome 3p alterations in serum DNA of non small cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 1998;9:113-6.
6. Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ, Goodman SN, Evers SG, Kensler TW, et al. K-ras oncogenic activation and smoking in adenocarcinoma from former smokers: evidence that K-ras mutations are early and irreversible event in the development of adenocarcinoma lung. *Cancer* 1993;72:432.
7. Rosell R, Carrato A. From the bench to the bed: the need for translation research. *Rev Oncología* 1999;181-7.
8. Schiller JH, Adak S, Feins R, et al. Prognostic significance of p53 and kras mutations in primary resected non small cell lung cancer, preliminary results from a prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy. *Proc. ASCO* 1999;18:464 (abstr 1789).
9. Monzó M, Rosell R, Sánchez JJ, Lee JS, O'brato A, González Larriba JL, et al. Paclitaxel resistance in non-small cell lung cancer associated with beta-tubulin gene mutations. *J Clin Oncol* 1999;17:1786-93.
10. Monzó M, Rosell R, Felip E, et al. A novel antiapoptotic gene: re-expression of survivin Messenger RNA as a prognosis marker in non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2100-4.
11. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, et al. Modern thirty-day postoperative mortality for surgical resection in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;8 (5):654-8.
12. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumours in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(1):120-9.
13. Thomas R, Rubinstein L. Cancer recurrence after resection: T1 N0 non small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1990;49(2):242-7.
14. Komaki R, Cox JD, Hartz AJ, et al. Characteristics of long term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol* 1985;8(5):362-70.
15. ●● Saunders M, Dische S, Barrett A, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: a randomized multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 1997;350(9072):161-5.

ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS (I)

16. ●● Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323(14):940-5.
17. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomised trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(6):417-23.
18. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326(8):524-30.
19. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(3):198-205.
20. ●● Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311(7010):899-909.
21. ●● Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330(3):153-8.
22. ●● Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(9):673-80.
23. Albain KS, Rush VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13(8):1880-92.
24. ●● Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124):257-63.
25. ●● Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000;343(17):1217-22.
26. McCaughan BC, Martini N, Bains MS, et al. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89(6):836-41.
27. Morton RF, Jett JR, McGinnis WL, et al. Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer. A randomized, phase III trial. *Ann Intern Med* 1991;115(9):681-6.
28. ●● Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8.
29. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3210-8.
30. Mandell L, Hilaris B, Sullivan M, et al. The treatment of single brain metastasis from non-oat cell lung carcinoma. Surgery and radiation versus radiation therapy alone. *Cancer* 1986;58(3):641-9.