

CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.

PATOGENESIS.

EPIDEMIOLOGÍA.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

HISTORIA NATURAL:

- Progresión y desarrollo del cáncer de pulmón.
- Clínica.

DIAGNÓSTICO.

ESTADIAJE.

TRATAMIENTO.

PRONÓSTICO.

PATOGENESIS.

El crecimiento celular se regula por genes. Éstos pueden sufrir una mutación durante la vida del individuo y transformarse de *protooncogén* en *oncogén*. Hay seis familias de oncogenes activados asociados con el cáncer de pulmón, de las cuales *ras* y *myc* son las más importantes. Estos oncogenes pueden originar distintas transformaciones causando cambios morfológicos o del comportamiento celular, división continua, etc.

Otro mecanismo molecular implicado en el desarrollo de tumores es la pérdida de función de los genes supresores del cáncer o *antioncogenes*. Los mejor conocidos son el gen del Retino blastoma (*Rb*) y el *P53*.

Se han descrito también una serie de factores de crecimiento y receptores de éstos, que se sintetizan o sobreexpresan en células tumorales.

Actualmente se acepta que la transformación de una célula normal en otra maligna requiere dos o más eventos celulares (teoría del daño múltiple), que alteran el material genético u elementos reguladores.

En el momento actual se postula que cada una de las lesiones preneoplásicas en el pulmón (hiperplasia, metaplasia, displasia progresiva, carcinoma in situ, cáncer invasivo y metastásico) se asocia a uno o más eventos genéticos.

EPIDEMIOLOGÍA: Descriptiva y Analítica.

– DESCRIPTIVA.

El carcinoma de pulmón es un problema sanitario grave, generalmente con un mal pronóstico. Se ha convertido en la primera causa de muerte en los países industrializados. Actualmente es la causa más frecuente de mortalidad por neoplasia, siendo el 28% de todas las muertes por cáncer y el 6% de todas las muertes.

En números absolutos se cree que podría ya superar la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Es la primera causa de muerte en varones > 35 años (35%) y se prevee que sea también en el sexo femenino.

Existe una estrecha relación entre la incidencia el carcinoma broncogénico y la mortalidad, debido a su baja tasa de supervivencia a los 5 años del diagnóstico. La tasa de letalidad es > 90%. Comparado con otros tipos de cáncer, la tasa de supervivencia a los 5 años, ha variado relativamente poco en el último siglo: 6% en 1950 y 13,4% en 1987.

La American Cancer Society estima unos 175.000 casos anuales y la OMS calcula en unos 2 millones de casos anuales la incidencia para el año 2000.

La máxima incidencia se produce entre 55 y 74 años. Aunque la incidencia global está en aumento, los esfuerzos antitabaco realizados desde hace 10–20 años han comenzado a traducirse en un aplazamiento de la incidencia de muerte por cáncer de pulmón en varones blancos, en tanto que entre las mujeres, la incidencia todavía está aumentando.

– ANÁLITICA.

En el momento actual, el perfil clínico del paciente con carcinoma broncogénico en nuestro país podría ser el siguiente:

- > 85% varones con una edad media de 60 años.
- 90% fumadores con una media de 20 cigarrillos/día.
- Promedio de más de 30 años fumando.

– FACTORES DE RIESGO.

- **Modificables: tabaco, carcinógenos ocupacionales y dieta.**
- **No modificables: sexo, raza, predisposición genética.**
- **MODIFICABLES.**

a.1. TABACO: La mayor parte de los cánceres de pulmón se deben a carcinógenos y promotores tumorales ingeridos al fumar cigarrillos. En general, el riesgo relativo de presentar cáncer de pulmón, aumenta unas 13 veces en fumadores activos y unas 1,5 veces durante la exposición prolongada pasiva al humo del tabaco.

El tabaco es responsable, directa o indirectamente, del 90% de los carcinomas broncogénicos; mientras que el porcentaje de pacientes que no han sido fumadores es de 2,4%.

Existe una relación dosis–respuesta entre la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón y la cantidad total de cigarrillos fumados, expresado en N° cajetillas/año.

En nuestro país ha aumentado espectacularmente el consumo de tabaco en los últimos 10 años, hasta el punto de encontrarnos entre los 2 o 3 primeros países de Europa occidental en consumo, y el 5º del mundo, sobre todo a expensas de los jóvenes y las mujeres.

En España, el 30,6% de las personas >15 años fuma. Más del 50% del personal sanitario fuma y los médicos españoles tienen la mayor tasa de tabaquismo de la UE.

Durante los últimos años se ha prestado mucha atención a los efectos nocivos de la inhalación involuntaria: los llamados *fumadores pasivos*. Éstos inhalan la denominada *corriente secundaria* (no hay aspiración del humo por el fumador) en la que la concentración de determinados cancerígenos es muy superior a la encontrada en la *corriente principal*.

Se han aislado más de 4.000 sustancias, en su mayoría cancerígenas, en el humo del tabaco, que actúan como **agentes iniciadores** y **promotores**. En 1933 se aisló el primer hidrocarburo cancerígeno del tabaco: el 3,4-benzopireno. Actualmente conocemos la nicotina, poderosamente adictiva; el alquitrán, que contiene: carcinógenos (-naftilaminas, nitrosaminas), cocarcinógenos (aresol, fenol), y sustancias irritantes (óxido nítrico); sustancias relacionadas con el alquitrán como: compuestos de níquel, cadmio, polonio radioactivo

Si suprimiéramos el alquitrán del tabaco (lo que persiguen los filtros) se reduciría en un 50% la actividad neoplásica del cigarrillo.

Existen otros aditivos específicos de cada fabricante, que son considerados secretos y no suele ser evaluada su toxicidad potencial.

El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo de cáncer, aunque existe un largo período de latencia, y nunca el riesgo se igualará al de un no fumador. Sin embargo, sólo 1 de cada 8 fumadores desarrolla cáncer, lo cual hace pensar en la existencia de otros factores implicados.

a.2. CARCINÓGENOS OCUPACIONALES: Existe un efecto cocarcinogénico entre el consumo de tabaco y los contaminantes industriales y ambientales. La más importante es el *asbesto*, que parece producir hasta el 5% de todos los cánceres de pulmón.

Se conoce menos acerca de la importancia de otros carcinógenos ocupacionales como: hidrocarburos policíclicos, éteres clorometílicos, nitrosaminas, micotoxinas, minerales radioactivos y diversos metales (níquel, cromo), arsénico, fibras minerales, sílice, el humo de los motores diesel, el formaldehído, acrilonitrilo, berilo, amianto, radón, polvo de madera, hollín, aceite mineral, polvo de cuero

a.3. DIETA: Varios estudios sugieren que una ingesta baja en betacarotenos se asocia con un mayor riesgo de carcinoma broncogénico. Otros factores dietéticos como el colesterol y las grasas animales también pueden estar relacionados, pero esta asociación no parece tan grande como la encontrada con los betacarotenos.

• NO MODIFICABLES.

b.1. SEXO: El marcado predominio de los hombres en la incidencia de carcinoma broncogénico se debe a las mayores tasas históricas de tabaquismo en ese sexo. Sin embargo, algunos autores, una vez corregidos esos factores siguen encontrando diferencias significativas atribuibles a mayor exposición a inhalación pasiva, a carcinógenos ocupacionales o efectos directos de las hormonas sexuales en la sensibilidad de las células pulmonares a los carcinógenos.

b.2. RAZA: La mayoría de las diferencias observadas obedecen a la distinta distribución geográfica del hábito tabáquico. La que no consigue explicar el predominio de distintas estirpes histológicas en ciertas zonas o la menor afectación de ciertas razas, como los indios americanos.

b.3. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA: Diversos estudios han mostrado un riesgo 2 ó 3 veces superior de sufrir carcinoma broncogénico entre no fumadores familiares de enfermos, que entre no fumadores sin antecedentes familiares.

Puede tener un papel directo la capacidad genética de metabolizar los carcinógenos. Se han asociado al riesgo de padecer cáncer de pulmón dos variantes heredadas en el metabolismo xenobiótico: el sistema enzimático

aril-hidrocarbano hidroxilasa y el fenotipo metabólico *debrisocina*, ambos parte del citocromo P450.

Estas enzimas activan los hidrocarburos aromáticos y las arilaminas (presentes en el humo del tabaco), convirtiéndolas en potentes carcinógenos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Existe una considerable variedad de formas histológicas distintas de cáncer de pulmón. Las diversas clasificaciones que se han ido sucediendo han fluctuado entre pragmatismo y un exceso de pormenorización. En este sentido, ninguna de las clasificaciones actuales –incluyendo la última de la OMS– es perfecta.

Cabe señalar que todos los patólogos y todas las clasificaciones propuestas coinciden en considerar el grupo del carcinoma de células grandes como una especie de cajón de sastre en el que se incluye desde el escamoso más indiferenciado hasta la variedad de células grandes del cáncer de pulmón de células pequeñas; pasando por algunos adenocarcinomas. La inclusión o no en este grupo de trabajo, y en general puede decirse que tantos más diagnósticos de este tipo hará cuanto más inexperto sea.

Por sus implicaciones terapéuticas, desde el punto de vista práctico, el cáncer de pulmón se subdivide en dos tipos principales:

- **Carcinoma de pulmón de células pequeñas**, o carcinoma pulmonar microcítico, para el que la quimioterapia es el tratamiento de elección dada su habitual quimio y radiosensibilidad.
- **Carcinoma de células no pequeñas**, o carcinoma pulmonar no microcítico que, en sus estudios más precoces (I y II), se trata fundamentalmente con cirugía es relativamente poco sensible a la radioterapia.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES BRONCOPULMONARES (OMS 1981).

• TUMORES EPITELIALES.

Benignos:

Papilomas.

Papiloma escamoso.

Papiloma transicional.

Adenomas.

Adenoma pleomorfo (tumor mixto).

Adenoma monomorfo.

Otros

Displasias.

Carcinoma in situ.

Malignos:

Carcinoma escamoso (carcinoma epidermoide)

Variante fusocelular.

Carcinoma de células pequeñas.

Tipo oat-cell combinado.

Tipo oat-cell (grano de avena).

Tipo intermedio.

Adenocarcinoma.

Papilar.

Bronquioalveolar.

Carcinoma sólido son formación de moco.

Carcinoma de células grandes.

Variedad de células gigantes.

Variedad de células claras.

Carcinoma adenoescamoso.

Tumor carcinoide.

Carcinoma de glándulas bronquiales.

Carcinoma adenoide quístico.

Carcinoma mucoepidermoide.

Otros.

- TUMORES DE PARTES BLANDAS.
- TUMORES MESOTELIALES.

Mesotelioma benigno.

Mesotelioma maligno.

Epitelial.

Fibroso (fusocelular).

Bifásico.

- MISCELÁNEA.

Benignos.

Malignos:

Carcinosarcoma.

Blastoma pulmonar.

Melanoma maligno.

Linfomas malignos.

Otros.

- TUMORES SECUNDARIOS.
- TUMORES NO CLASIFICADOS.
- LESIONES PSEUDOTUMORALES.

Hamartoma.

Lesiones linfoproliferativas.

Tumorlet.

Granuloma eosinófilo.

Hemangioma esclerosante.

Pseudotumor inflamatorio.

Otros.

CLASIFICACIÓN ABREVIADA DEL CÁNCER DE PULMÓN.

CARCINOMA DE PULMÓN 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 DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.

Carcinoma de células escamosas (epidermoide).

Variedad de células fusiformes.

Adenocarcinoma.

Acinar.

Broncoalveolar.

Tumor sólido con mucina.

Carcinoma de células grandes.

Células gigantes.

Células claras.

Carcinoma adenoescamoso.

Carcinoma indiferenciado.

El propósito de este trabajo es hacer una revisión de la anatomía patológica de los *carcinomas de pulmón de células no pequeñas* y para ello, nos pararemos en cada uno de los diferentes tipos de la clasificación abreviada antes citada.

CARCINOMA ESCAMOSO (EPIDERMOIDE O ESPINOCELULAR).

Se caracteriza por la existencia de queratinización, con puentes intercelulares o sin ellos. Pueden ser:

- Bien diferenciados (estratificación ordenada, puentes intercelulares bien visibles y queratinización con formación de perlas epiteliales).
- Moderadamente diferenciados.
- Poco diferenciados; cuando se trata de un tumor indiferenciado en el que de manera parcelar o fragmentaria aparecen queratina y/o puentes intercelulares.

En estos tumores existe una buena correlación entre citología e histología. Suelen crecer hacia la luz bronquial y asentar en los grandes bronquios, por lo que en general son bien visibles. Pueden biopsiarse por endoscopia y evolucionan hacia la obstrucción de la luz, con fenómenos de atelectasia consiguientes.

Asimismo, es el cáncer de pulmón que con mayor facilidad se necrosa dando la característica imagen de una úlcera de gruesas paredes y contornos geográficos, y el que con mayor frecuencia produce artropatía hipertrofiante néumica de Bamberger-Marie e hipercalcemia.

La clasificación de la OMS de 1981 incluye en este grupo la variante *carcinoma fusocelular (escamoso)*, que presenta un aspecto bifásico por la presencia de un componente identificable como carcinoma de células escamosas y un componente de células fusiformes; este último tiene un crecimiento análogo al del sarcoma, lo cual, junto al notable pleomorfismo celular, puede hacer que el componente escamoso sea poco visible y, por consiguiente, origine diagnósticos erróneos.

Aunque en microscopia electrónica pueden descubrirse características escamas en tumores muy poco indiferenciados, la OMS insiste en que los criterios histológicos de diagnóstico deben basarse sólo en los hallazgos con microscopio óptico, a fin de poder comparar los resultados.

ADENOCARCINOMA.

Se caracteriza por la existencia de tipos de crecimiento tubular, acinoso o papilar y/o producción de moco por las células tumorales. Comprende los siguientes subtipos:

- *Adenocarcinoma de células acinosas*, en el que predominan las estructuras glandulares, como acinos o

túbulos con zonas papilares o sólidas o sin ellas.

- *Adenocarcinoma papilar*, con predominio de estructuras papilares.
- *Adenocarcinoma bronquioloalveolar*, que asienta sobre las paredes alveolares. Corresponde al carcinoma alveolar o bronquiolo alveolar clásico que en otras clasificaciones figuraba aparte del adenocarcinoma pero que en la presente se incluye en él. Es relativamente raro y presenta, según las estadísticas, el 1–2% de todos los cánceres broncopulmonares. Su incidencia es igual en el varón y en la mujer; no tienen relación con los antecedentes tabáquicos y, un dato importante, puede ser unifocal o plurifocal, originando formas unicéntricas y formas diseminadas o multicéntricas, que probablemente no son más que etapas evolutivas de una misma enfermedad. Se comprende que la radiología sea muy variada: condensación única, en el primer caso imágenes infiltrativas, o nodulares múltiples en el segundo. Hay que descartar la frecuente existencia de broncograma aéreo en interior. Su evolución suele ser lenta; se han descrito a veces varios años de intervalo entre las primeras manifestaciones radiológicas, el diagnóstico.
- *Carcinoma sólido con formación de moco, adenocarcinoma poco diferenciado sin acinos, túbulos ni papilas, pero con vacuolas que contienen mucina en el interior de muchas células tumorales*. Corresponde al grupo de tumores sólidos secretores de mucina que en la clasificación de la OMS de 1967 se incluía en el grupo de carcinomas de células grandes.

CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES.

Son tumores de células epiteliales pleomorfas sin evidencia definitiva de diferenciación escamosa o glandular. Las células tumorales son grandes, al menos, en comparación con las de los tumores de células pequeñas. Estos tumores probablemente no representan una entidad específica sino que son más bien variantes pobremente diferenciadas de carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y quizás incluso, de carcinoma de células pequeñas.

Los estudios de microscopia electrónica apoyan esta interpretación al demostrar en muchos casos, la presencia de luces intracelulares y extracelulares (como evidencia de diferenciación glandular) o desmosomas bien formados con numerosos tonofilamentos (como evidencia de carcinoma de células escamosas).

La localización de estos tumores y la combinación de hallazgos ultraestructurales e inmunohistoquímicos, sugiere una relación más cercana al adenocarcinoma que a los otros tipos de tumores. Algunos carcinomas de células grandes se asocian con eosinofilia marcada periférica o leucocitosis, esto parece ser causado por la producción por el tumor del factor de estimulación de granulocitos.

Además de los tipos habituales de carcinoma de células grandes indiferenciados compuestos de capas sólidas de células tumorales grandes relativamente uniformes, varios patrones menos habituales se han observado, alguno de los cuales se clasifican como variantes de este tipo de tumor. A saber:

- *Carcinoma de células gigantes*: Éste se caracteriza por la presencia de células gigantes multinucleadas bizarras que alternan con formas mononucleadas son aspecto sólido simulando sarcoma. Una infiltración neutrófila importante puede ser vista en y dentro de las células tumorales, y pueden ser acompañadas por leucocitos. La mayoría de los tumores se localizan periféricamente y ya son bastante extensos en el momento del diagnóstico. En algunos casos, focos de diferenciación glandular y/o de producción de mucina. Sugiriendo que la forma de estos tumores representan formas desdiferenciadas de adenocarcinomas.
- *Carcinoma de células espinosas*: En esta variedad las células tienen un aspecto espinoso y una disposición fascicular. Como en otros órganos (tales como, mamas, piel y tiroides) parecería que este tumor está estrechamente vinculado histogenéticamente con el carcinoma de células escamosas. La positividad de la queratina para algunos tumores expresa solamente vimentina. Algunos autores se refieren a este tumor como carcinoma sarcomatoides, otros usan este último término (o el de carcinoma pleomórficos) para abarcar el carcinoma de células gigantes y el de células espinosas de un modo similar al utilizado para la glándula tiroides.

- *Carcinoma tipo linfoepitelioma*: Esta variante es morfológicamente similar al del tumor homónimo del tracto respiratorio superior, y por tanto, caracterizado un patrón aparente syncitial de crecimiento, grandes núcleos vesiculares, prominentes nucleolos eosinófilos e importante infiltración linfocítica. En algunos casos, este último aspecto es tan prominente que resulta erróneo de linfoma maligno o pseudotumor inflamatorio. La presencia de EBV se ha documentado en varios casos de carcinoma pulmonar linfoepitelioma-like.
- *Carcinoma pseudoangiosarcomatoso*: Este tumor se caracteriza por la formación de espacios, como resultado de la pérdida de conexión de las células tumorales, las cuales simulan los canales vasculares anastomosantes del angiosarcoma.
- *Carcinoma de células grandes neuroendocrino y carcinoma de células no pequeñas con rasgos neuroendocrinos*.

CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS.

Se define como un tipo de carcinoma de pulmón compuesto de formas exclusivas o predominantes de células claras. Áreas focales o extensas de cambios de células claras pueden ser vistas en el carcinoma de células escamosas como en el adenocarcinoma.

Estas células claras generalmente poseen abundante glucógeno y también mucina. La posibilidad de carcinoma de células renales metastásicas deberían considerarse siempre en presencia de tumor pulmonar con componente de células claras.

CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR.

Puede presentarse en diversas formas que tiene una relación importante para su pronóstico: un modelo periférico, módulo múltiples y un infiltrado difuso neumónico-like. Estas últimas dos formas pueden afectar a varios lóbulos o incluso bilaterales. A menudo el cirujano cree que la lesión es una neoplasia. Microscópicamente los carcinomas bronquioloalveolares se han dividido en tipos minuciosos.

El tipo minucioso tiene un aspecto brillante al examen grosero; generalmente está preservada la arquitectura subyacente con distorsión de los espacios aéreos por lagunas de moco.

Microscópicamente el tumor está formado por células columnares bien diferenciadas que contienen mucina que revisten los espacios respiratorios sin invadir el estroma. Los nódulos tumorales tienen una asociación topográfica con los bronquiolos más que con los bronquios. Se puede demostrar la continuidad entre las células tumorales que revisten los alvéolos y el epitelio de bronquiolos respiratorios o ductus alveolares.

Una separación brusca se encuentra a menudo entre las células neoplásicas y las normales, un asgo útil para el diagnóstico. Los casos registrados de tumores pulmonares mucinosos benignos, borderline y bien diferenciados malignos, probablemente están histológicamente relacionados con el tipo mucinoso bronquial alveolar.

El diagnóstico diferencial incluye adenocarcinoma primario del tipo convencional y adenocarcinoma metastásico. La mayoría de los autores creen que los rasgos del carcinoma bronquioloalveolar son bastante distintivos como para garantizar su separación de otros subtipos de adenocarcinomas. Llamativamente, la incidencia de carcinoma bronquioloalveolar puede ir en aumento.

El tipo no mucinoso de carcinoma bronquioloalveolar (que incluye del 60–70% de los casos) presenta groseramente como focos de condensación paranquimatosos gris–blanco a veces asociado con una cicatriz central. Microscópicamente las células tumorales son cuboidales más bien que columnares y, a menudo, tienen un neoplasma brillante eosinofílico. El grado de atipia nuclear y prominencia nucleolar es mayor que en la variedad mucinosa. Picos apicales pueden estar presentes como indicadores de diferenciación de células clara. Pueden estar presentes células Hobnail. Los cilios son excepcionalmente raros: su presencia sugeriría la

posibilidad alternativa de una condición reactiva. Habitualmente son vistas en contraste al tipo mucinoso, varios grados de fibrosis intersticial y células inflamatorias crónicas (alguna de las cuales son positivas a la proteína S-100).

Cuando la fibrosis es extensa el tumor se nombra como la variante esclerosante. Cuerpos de Psamona en el 13% de los casos se ha visto. Ultraestructuralmente e inmunohistoquímicamente los carcinomas bronquioloalveolares mucinosos muestran diferenciación hacia células bronquiales en Copa, mientras los tipos no mucinosos incluyen células con rasgos de células clara y para el tipo II de neumocitos, predominan las primeras.

Un marcador útil para la diferenciación de células clara es la alfa-1-antitripsina y la apoproteína del surfactante es un marcador específico de los neumocitos tipo II. Estas últimas células son identificadas ultraestructuralmente debido a los cuerpos de inclusión lamelares. Excepcionalmente se detectan focos de diferenciación endocrina.

El tipo no mucinoso de carcinoma bronquioloalveolar es más probable que sea solitario y tiene mejor pronóstico que el mucinoso. La citología del esputo o de lavado bronquial es casi siempre invariablemente negativo en los casos que se presentan como nódulos periféricos solitarios, pero a menudo es positivo (hasta el 80% de los casos) para las formas multinodulares y neumonía-like. La aspiración con aguja fina percutánea ha sido utilizada de forma exitosa para detectar este tumor. Se ha postulado la existencia de una homóloga benigna del carcinoma bronquioloalveolar y se ha propuesto el nombre de adenoma papilar para ella.

Otro tumor benigno supuestamente compuesto de neumocitos tipo II es el llamado *hemangioma esclerosante*.

CARCINOMA ADENOESCAMOSO.

El término carcinoma adenoescamoso se usa para tumores pulmonares en los cuales se encuentra evidencia incuestionable de diferenciación glandular y escamosa en el mismo neoplasma, es una cantidad aproximada semejante. Los carcinomas de células escamosas ocasionalmente tienen células productoras de mucina o adenocarcinoma con focos diminutos de diferenciación escamosa del 10% de todos los carcinoma de pulmón.

La mayoría de los casos están localizados periféricamente y se asocian habitualmente con una cicatriz, sugiriendo una relación más cercana con el adenocarcinoma que con el carcinoma de células escamosas.

OBTENCIÓN DEL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE CÁNCER PULMONAR.

Aunque con la realización de **citologías seriadas de esputo** durante tres 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 el estadiaje del cáncer de pulmón, como es si el tumor afecta la tráquea distal o la carina. En lesiones periféricas, la broncoscopia es menos probable que sea diagnóstica, variando la tasa de falsos negativos entre el 20% y el 50%.

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 requiera resección del nódulo sospechoso independientemente del resultado de la biopsia con aguja y porque existe un 10% de incidencia de neumotórax que requiere la colocación de un tubo torácico después de biopsia con aguja.

La **biopsia con aguja con control de TAC** se reservará para aquellos individuos que en una situación cardiopulmonar inadecuada para la cirugía y para los pacientes que tienen una masa pulmonar periférica con evidencia clínica de metástasis diseminadas.

A los pacientes con adenopatías mediastínicas (mayor de 1 cm de diámetro) 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 linfáticos 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 un ensayo clínico de tratamiento neoadyuvante.

Alternativamente, estos pacientes podrían ser tratados sólo con quimio y radioterapia. Sin embargo, si solamente 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 en un ensayo de tratamiento adyuvante. La afectación de ganglios mediastínicos contralaterales (N3) o la existencia de un T4 (estadio III B) se considera generalmente como una contradicción de la resección quirúrgica aún cuando se administrase antes quimioterapia neoadyuvante.

La **mediastinotomía paraesternal anterior** (procedimiento de Chamberlain) puede estar indicada en los pacientes que requieren evaluación del mediastino o del hilio izquierdos así como de la ventana aortopulmonar (zonas habitualmente mal visualizadas en mediastinoscopia) por sospecharse a esos niveles la existencia de ganglios linfáticos metastásicos o extensión directa tumoral. Al igual que ocurre con la mediastinoscopia, la tasa de complicaciones es baja.

Los pacientes que tienen derrames pleurales serán sometidos a **toracocentesis**, la **videotoracoscopia** se está utilizando cada vez más en pacientes con derrames, ya permite la visualización directa de la superficie pleural, y puede también facilitar la realización de una biopsia de los ganglios mediastínicos homolaterales. La *determinación de antígenos séricos asociados a tumores* no es actualmente de valor en el estadiaje del cáncer de pulmón.

HISTORIA NATURAL.

– PROGRESIÓN Y DESARROLLO DEL CÁNCER DEL PULMÓN.

Tras producirse la transformación maligna de la célula por la actuación continuada de factor o factores iniciadores y la participación de cofactores promotores, las alteraciones genómicas crecen en número y gravedad. La célula tumoral toma una ventaja proliferativa dentro del epitelio y crece hasta formar una lesión in situ que todavía respeta la membrana basal.

Pueden pasar del orden de 3 a 4 años antes de que se desarrolle un tumor clínicamente aparente desde la fase de carcinoma in situ.

Tras un período viable, durante el cual el tumor crece dentro del parénquima pulmonar o en la pared bronquial, adquiere la capacidad de alcanzar los vasos linfáticos y sanguíneos, y de diseminarse.

Generalmente la diseminación linfática es anterior a la sanguínea. En el parénquima pulmonar, el drenaje linfático llega a la primera estación ganglionar situada alrededor de los bronquios segmentarios y lobares. Los linfáticos de los lóbulos inferiores drenan al mediastino posterior y ganglios subcarinales. El lóbulo superior derecho hacia el mediastino superior y el superior izquierdo hacia el mediastino anterior o a los ganglios del bronquio principal en el mediastino superior.

Pueden afectarse los ganglios linfáticos broncopulmonares o hiliares, los mediastínicos y los supraclaviculares. Los tumores periféricos se pueden extender a la superficie pleural por vía linfática retrógrada.

Por continuidad se afectan también las estructuras vasculares del mediastino, el esófago, la pleura y la pared

torácica y el diafragma. Por diseminación sanguínea (que puede ser precoz), pueden verse afectados otros órganos de la economía, siendo más frecuentemente dañados hueso, hígado, suprarrenales y cerebro.

– CLÍNICA DEL CÁNCER DEL PULMÓN.

Los signos y síntomas dependen de la localización y extensión del tumor primitivo y de la localización, número y tamaño de las metástasis. La presencia de síntomas derivados de síndromes paraneoplásicos es relativamente frecuente en esta enfermedad.

Los síntomas más comunes por la frecuencia con que aparecen son: abstenia, tos, disnea, anorexia, pérdida de peso, dolor torácico y hemoptisis. Ya con menos frecuencia pueden aparecer: expectoración, dolor óseo, fiebre y disfonía. En el momento del diagnóstico son sintomáticos el 12% de los pacientes.

Los síntomas clínicos los agrupamos en tres apartados:

- **Clínica derivada de manifestaciones locorregionales.**
- **Clínica derivada de localizaciones metastásicas.**
- **Síndromes paraneoplásicos; manifestaciones extratorácicas no metastásicas.**
- **Clínica derivada de manifestaciones locorregionales.**
- **Tos:** Aparece en más del 70% de los pacientes, por lo que es el síntoma más frecuente pero a su vez también el más inespecífico, ya que la mayoría de los pacientes son grandes fumadores y bronquíticos crónicos. Es debido a la irritación bronquial y se manifiesta antes en los tumores centrales. En estadios avanzados puede hacerse pertinaz y muy molesta para el enfermo.
- **Hemoptisis:** Se trata generalmente de esputos manchados y aparece en torno al 25–40% de los enfermos. Aparece en forma de expectoración hemoptoica que se repite varios días y que después cesa espontáneamente para volver a reaparecer semanas más tarde. Muchas veces es el síntoma que alerta al enfermo para acudir al médico.
- **Disnea:** Puede deberse a una causa obstructiva en los tumores centrales, pero también a una restrictiva como manifestación de un tumor avanzado con atelectasia, acompañado en ocasiones de fiebre y signos derivados de infección pulmonar o de un derrame pleural.
- **Dolor:** Debido a múltiples causas entre las que se encuentran: estimulación de receptores de la pleura, mediastina o grandes vasos o nervios peribronquiales; afectación vertebral.
- **Neumonías y procesos infecciosos:** Que parecen como procesos de lenta resolución y que se repiten en cortos espacios de tiempo.
- **Estridor y sibilantes:** Es estridor puede aparecer si se produce afectación de las vías aéreas altas. Los sibilantes pueden auscultarse localizados sobre los bronquios principales debidos a obstrucción completa de estos debida al tumor.
- **Por extensión locorregional intratorácica:** la afectación ganglionar puede provocar *disfonía* (por afectación de nervio laríngeo recurrente), disfagia e hipo. La disfagia también puede reaparecer por extensión de la neoplasia del esófago. *Elevación de un hemidiafragma* por la afectación del nervio frénico. *Tumoración supraclavicular* y también afectación metastásica de ganglios cervicales bajos o supraclaviculares. La *afectación pleural* puede manifestarse como tos irritativa y dolor pleurítico. La *extensión a la pared torácica* provoca dolor. Las metástasis pulmonares provocan disnea, expectoración, dolor y hemoptisis. Si se produce infiltración pericárdica el paciente puede presentar disnea, tos y dolor torácico, pudiendo aparecer también clínica de taponamiento o insuficiencia cardíaca. La afectación del miocardio (que es más rara) provoca fundamentalmente arritmias. La **ecocardiografía** ayuda al diagnóstico y evaluación de estos procesos.
- **Síndrome de Pancoast:** Generalmente aparece en neoplasias de surco superior. Se caracteriza por dolor en cintura escapulohumeral irradiado al brazo y antebrazo por el lado cubital y diferentes déficits motores y sensitivos por la afectación del plexo braquial. Puede aparecer la triada de Claude–Bernard–Horner provocada por afectación normalmente directas de los ganglios inferiores del simpático cervical.
- **Síndrome de la vena cava superior:** Por la compresión o invasión de esta vena.

- **Clínica derivada de las localizaciones metastásicas.**

Las metástasis pueden producirse por vía linfática o a través de los vasos sanguíneos y en ocasiones son tan precoces que la sospecha clínica se hace después de diagnosticar una metástasis en otro órgano.

Los lugares más frecuentes de metastatización son:

- **Hígado:** Las metástasis hepáticas son más frecuentes en las series necrópsicas que en la práctica clínica sólo están presentes en el momento del diagnóstico en el 1% de los casos de carcinoma no microcítico. Los principales síntomas que pueden aparecer son dolor en el hipocondrio derecho, sensación de plenitud, fiebre y prurito. Como signos, ictericia y hepatomegalia dolorosa y nodular.
- **Hueso:** Las metástasis óseas aparecen en el 25% de los pacientes y suelen ser osteolíticas. Las localizaciones más frecuentes son: columna vertebral, pelvis y fémures. Es rara la localización en las falanges distales, pero cuando ocurre sugiere un muy mal pronóstico. El método diagnóstico es la gammagrafía ósea.
- **Cerebro:** Las metástasis cerebrales aparecen en el 10% de los casos en el momento del diagnóstico y llegan al 15–20% a lo largo de la evolución. Los síntomas derivan de la hipertensión intracraneal, con cefalea, mareo o inestabilidad, vómitos y déficits motora y de sensibilidad en algún miembro. La confirmación histológica se realiza mediante citología en el líquido cefalorraquídeo. El método diagnóstico de elección es la **resonancia nuclear magnética**.
- **Médula ósea:** Las metástasis en ella suelen cursar de modo asintomático. En sangre periférica pueden existir signos indirectos de dicha infiltración, como disminución en la cuantía celular en alguna de las series hematopoyéticas o la aparición de formas jóvenes.
- **Glándulas suprarrenales:** las metástasis suprarrenales son más frecuentes en las series necrópsicas que en la clínica, ya que no suelen cursar con sintomatología acompañante. Si aparecen síntomas, el paciente refiere dolor en el flanco, en el abdomen o en el ángulo costovertebral. El método más seguro para realizar el diagnóstico es la **tomografía axial computarizada**, aunque en ocasiones la punción con aguja fina proporciona la confirmación histológica si es necesaria.
- **Otros lugares:** donde pueden aparecer metástasis en enfermos con cáncer de pulmón son: piel, tejido subcutáneo y músculos (que se afectan con poca frecuencia). También pueden aparecer metástasis axilares y supraclaviculares que aunque se detectan en más casos que las anteriores, clínicamente también suelen ser mudas.
- **Síndromes paraneoplásicos: manifestaciones extratorácicas no metastásicas.**

Parecen estar en relación con la secreción de sustancias hormonales o tóxicas por parte de las células tumorales. Sus síntomas suelen remitir tras la extirpación del tumor. En alguna ocasión puede ser la primera manifestación del tumor. Puede dividirse en:

- **Manifestaciones óseas y del tejido conjuntivo.**
- **Manifestaciones endocrinas.**
- **Manifestaciones vasculares.**
- **Manifestaciones hematológicas.**
- **Manifestaciones cutáneas.**
- **Manifestaciones neuromusculares.**
- **Manifestaciones óseas y del tejido conjuntivo:**

La osteoartropatía hipertrófica aparece en el 15% de los cánceres de pulmón. Se trata de una periostitis simétrica proliferativa de las partes distales de los huesos largos, dolorosa que se manifiesta como dedos hipocráticos. Sus datos complementarios son una elevación en el que se aprecia inflamación, elevación periostática y captación gammagráfica en los huesos largos. Las alteraciones radiológicas, así como las manifestaciones físicas de manos y pies, pueden preceder a la visibilidad radiológica de la neoplasia broncopulmonar hasta por un período de 2 años. Responde bien a los antiinflamatorios no esteroideos y

también al tratamiento del tumor primitivo.

- **Manifestaciones endocrinas.**

b.1. Secreción ectópica de PTH: Se observa en el 10%v de los casos, siendo más frecuente en el epidermoide.

b.2. Síndrome de secreción inadecuada de ADH o síndrome de Schwartz–Bartter: Produce manifestaciones clínicas en el 2% de los casos, a pesar de que en el 70% de los cánceres de pulmón existen niveles elevados de hormona antidiurética. El cuadro se caracteriza por una continua pérdida de sodio por la orina, la que provoca una hiponatremia y una disminución de la osmolaridad plasmática que no frena la producción ectópica de ADH por las células tumorales. Cuando el sodio plasmático desciende más de 120–115 mEq/l aparecen náuseas, vómitos, confusión y desorientación temporoespacial, síntomas atribuibles a la existencia de edema cerebral. La extirpación del tumor suele ir seguida de una diuresis masiva.

b.3. Síndrome de Cushing: Que al igual que el anterior, clínicamente aparece en el 2% de las neoplasias pulmonares, aunque en el 70% de ellas se encuentren niveles elevados de ACTH. Es más frecuente en los tumores microcíticos.

b.4. Cuadro similar al hiperparatiroidismo: Que en algunas ocasiones es debido a la secreción de polipéptidos parecidos a sustancias hormonales elaboradas por las glándulas paratiroides y que provocarían hipercalcemia. Cuando se alcanzan cifras superiores a 15–17 mg aparece un cuadro clínico caracterizado por somnolencia, hipotonía, poliuria, irritabilidad, estreñimiento y dolores abdominales y el paciente puede hasta entrar en coma. La extirpación del tumor o su tratamiento, reducen rápidamente estos niveles en sangre.

b.5. Ginecomastia: Más frecuente en el adenocarcinoma y en el carcinoma de células grandes y que es debida a la producción ectópica de gonadotrofinas.

- **Manifestaciones vasculares.**

La tromboflebitis migratoria; generalmente son tromboflebitis que se presentan en localizaciones poco habituales y tienden a ser resistentes al tratamiento anticoagulante.

- **Manifestaciones hemopatológicas.**

Son frecuentes la presencia de anemias micro o normocíticas en pacientes portadores de neoplasias bronquiales.

- **Manifestaciones cutáneas.**

La *acantosis nigrans*, es en forma de una hiperpigmentación e hiperqueratosis cutáneas bilaterales y simétricas que afectan a las regiones de los pliegues.

- **Manifestaciones neuromusculares.**

Son más frecuentes en el microcítico a lo largo de su evolución. Dentro de éstas destacamos:

f.1. Neuromiopatía con debilidad y atrofia de los músculos proximales de las cinturas pelviana y escapular con reflejos tendinosos disminuidos.

f.2. Neuropatías periféricas mixtas sensitivomotoras con afectación más frecuente de las extremidades inferiores que de las superiores.

f.3. Síndrome de Eaton–Lambert.

f.4. Degeneración cerebelosa subaguda, con ataxia, incoordinación motora, vértigo, nistagmo y disastria rápidamente progresiva.

DIAGNÓSTICO.

Ante la sospecha de un cáncer de pulmón, la correcta historia y la exploración física siguen siendo imprescindibles como primer paso, indagando sobre los hábitos (tabaco), los antecedentes familiares, el estado de la voz, el peso, las infecciones respiratorias, etc.

Para confirmar el diagnóstico de cáncer de pulmón en un paciente, es imprescindible conocer por medio de citología o toma de biopsia, la naturaleza del tumor. Además, para un tratamiento adecuado antes hará falta localizar y ver la extensión del tumor y esto se hará con pruebas como la radiografía de tórax (frontal, lateral), TC, RM, PET

No se puede tomar ninguna decisión terapéutica sin tener la certificación de malignidad bien por citología o bien por biopsia. Es fundamental conocer si se trata de un tumor microcítico o no microcítico. Conocer el subtipo tiene también interés pronóstico.

La ***citología del esputo*** es fácil de obtener, y será preferible el primer esputo de la mañana (Recogido en un tubo de boca ancha y con 20 a 25 ml de alcohol etílico al 70%). Tiene una rentabilidad del 40% al 85%, que será superior en los tumores centrales y de escaso valor en las localizaciones periféricas y de pequeño tamaño (menores de 3 cm).

Puede haber confusión en el caso de infecciones virales que ocasionan cambios citopáticos difíciles de diferenciar del adenocarcinoma. Actualmente está disponible una técnica con anticuerpos monoclonales para diferenciar las células tumorales de las displásicas.

La citología obtenida mediante ***punción–aspiración con aguja fina (PAAF) transbronquial***, está indicada en:

- Tumores situados por fuera del bronquio y no accesibles a la biopsia transbronquial o muy vascularizados.
- Tumores con gran componente necrótico.
- Tumores apicales.

(Con una rentabilidad superior al 80%).

La ***PAAF transtorácica bajo control de TC***, está indicada en:

- El caso del nódulo solitario.
- El caso de múltiples nódulos de probable origen metastásico.
- El caso de masas mediastínicas.

Las complicaciones más frecuentes son la hemoptisis y el neumotórax (15–30%).

La ***fibrobroncoscopia*** es imprescindible antes de la cirugía del tórax o del mediastino. Proporciona detalles al cirujano sobre la extensión endobronquial. La toma de biopsia, el cepillado bronquial con broncoaspirado e, incluso, el lavado para intentar tipificar lesiones no visibles al fibroscopio, son las principales técnicas empleadas (con una rentabilidad global cercana al 90%).

La biopsia transbronquial a través del fibroscopio se utiliza para el diagnóstico de la linfangitis carcinomatosa, los carcinomas bronquioalveolares y los tumores periféricos. Una vez obtenida la muestra biopsica, ésta es procesada mediante diferentes técnicas, como son la inmunohistoquímica, capaz de detectar: *péptidos neuroendocrinos intracelulares; o la presencia de antígenos de membrana que actúan como receptores de crecimiento.*

Alteraciones de la P53 o la presencia del oncogen alterado Her-2/neu proporcionan información pronóstica. También se puede determinar el grado de ploidía y la fracción de crecimiento mediante la citometría de flujo, el análisis molecular por PCR o la hibridación in situ.

El método de imagen más sencillo que orienta hacia la extensión locorregional es la **radiografía simple de tórax**. El 2% de los carcinomas no microcíticos presentan una imagen radiológica normal. Si el tumor se sitúa en la carina, un bronquio principal o en la opacidad hilar, pasará frecuentemente desapercibido si tiene un diámetro inferior a 2 cm. Pero lo más frecuente es la imagen de agrandamiento en alguno de los hilios, opacidad pulmonar periférica o atelectasia con áreas compatibles con neumonitis distal.

- *Carcinoma epidermoide*: Suele tener localización central, frecuentemente con áreas de neumonitis obstructiva y cavitación.
- *El adenocarcinoma* aparece como lesiones periféricas, a veces como nódulos solitarios en el seno de cicatrices o lesiones previas.
- *El carcinoma bronquioalveolar* se muestra como múltiples nódulos, confluentes en ocasiones con broncograma aéreo y frecuentemente bilaterales.
- *El carcinoma indiferenciado de células grandes* como masas voluminosas centrales o periféricas con frecuente compromiso hilar.

Las manifestaciones radiográficas dependen del tamaño de la lesión y de su localización anatómica en relación con la vía aérea.

SIGNOS RADIOGRÁFICOS:

- Como un 60–80% de casos tiene su origen en un bronquio segmentario o principal, por tanto, el primer signo radiográfico será la *atelectasia* como consecuencia de la obstrucción de la vía respiratoria. Como la obstrucción del bronquio suele ser un proceso lento, es frecuente la infección distal, que origina una neumonía obstructiva.
- Mucho menos frecuente que la atelectasia es el *atrapamiento aéreo* consecutivo a una obstrucción valvular (aunque posiblemente si se hicieran de manera sistemática radiografías en inspiración y espiración forzadas, este signo radiográfico se hallaría con mayor frecuencia).
- El ensanchamiento o *aumento de la densidad de un hilio pulmonar* es otro de los signos frecuentes que puede ser producido por el mismo carcinoma o por un aumento de los ganglios linfáticos hiliares.
- El *ensanchamiento mediastínico* producido por hipertrofia metastásica de sus ganglios, es observado con frecuencia, generalmente aparecen bordes lobulados que se extienden en chimenea hacia el extremo torácico superior.
- La presencia de una *opacidad cavitada* es frecuente en carcinomas escamosos, más del 60% suelen ser lóbulos superiores y prácticamente todos tienen paredes gruesas e irregulares; la presencia en ellas de una muesca es casi la confirmación radiológica de malignidad, si se puede excluir la presencia de un micetoma.
- Una *opacidad en forma de velado en uno de los vértices pulmonares* obliga a pensar en un tumor de Pancoast; tiene su origen en el parénquima de un lóbulo superior y generalmente se trata de carcinomas escamosos que alcanzan la pared torácica y producen destrucción costal.
- La afectación pleural en forma de *derrame* se encuentra en un 10–15% de pacientes afectos de carcinoma broncopulmonar. Puede verse por: invasión directa de la pleura; obstrucción del drenaje linfático (por afectación de ganglios mediastínicos).
- *Síndrome derrame–atelectasia*: Se ve derrame pleural y atelectasia, la radiografía puede mostrar una

opacidad a veces completa de un hemitórax pero sin operar desplazamiento mediastínico (el efecto retráctil de la atelectasia se ve contrarrestado por la presencia del derrame pleural).

- La presencia de un *nódulo pulmonar solitario* en forma de imagen redondeada (1–6 cm de diámetro) y rodeado de parénquima sano en un paciente de 45 años, hace pensar en un carcinoma broncopulmonar; la presencia de bordes desflecados (signo de la corona radiata) y la ausencia de calcificaciones intranodulares, favorecerán más esta hipótesis.
- *Linfangitis carcinomatosa*: en forma de una imagen intersticial que abarque todos los campos pulmonares no es un hallazgo frecuente, pero a pesar de ello, debe sospecharse esta posibilidad y buscar cuidadosamente la presencia de líneas de Kerley.
- A veces, la aparición de un *diafragma elevado* puede ser expresión radiológica de una afectación del nervio frénico, alcanzado por la neoplasia o por sus metástasis.

Tomografía axial computerizada (TC), es junto con la radiografía simple de tórax, la prueba no invasora más importante para la estadificación y la evaluación de la respuesta, independientemente de la histología del tumor primitivo. Es la técnica de elección para detectar la afectación ganglionar torácica. Todo ganglio con tamaño superior a 2 cm se considera patológico y normal por debajo de 1 cm. Entre 1–2 cm puede estar indicada la realización de mediastinoscopia.

Mediante TC se pueden valorar los grupos ganglionares hiliares y mediastínicos, la posible afectación directa de la grasa mediastínica, las estructuras vasculares mediastínicas, la infiltración de la pared torácica, la metástasis pulmonares y la afectación pleural.

Permite, además, valorar la enfermedad a distancia (hígado, suprarrenales, ganglios mesentéricos). Es imprescindible, además, para diseñar los campos de irradiación pulmonar y detecta las recaídas intra y extratorácicas en fase precoz.

Resonancia nuclear magnética (RM), tiene mayor sensibilidad que la TC en la visualización ganglionar de la ventana aorto-pulmonar, subaórtica, preaórtica y peribronquial izquierda.

Tomografía por emisión de positrones (PET), logra una sensibilidad superior al 70% en lo que se refiere al estado ganglionar hilar y de un 90% en los de localización mediastínica, diferenciando los que tienen naturaleza maligna y benigna.

Ecografía abdominal, prueba muy útil para detectar las lesiones hepáticas (cuando las pruebas bioquímicas están alteradas y la eco es anormal, la probabilidad de presentar metástasis hepáticas supera el 90%). Su realización se reserva para cuando mediante TC es dudosa la afectación de este órgano.

Mediastinoscopia, casi todos los pacientes subsidiarios de resección deberían ser explorados mediante esta técnica. Continúa siendo el sistema diagnóstico y exploratorio de los ganglios mediastínicos más exacto. Morbilidad es muy baja pero está contraindicada en los casos con insuficiencia cardiorrespiratoria grave y ante la invasión de grandes vasos mediastínicos.

Permite explorar los ganglios paratraqueales altos y bajos bilaterales, peribronquiales altos y subcarinales. Además, se puede alcanzar los ganglios periaórticos y de la ventana aortopulmonar. El uso de esta técnica se tiende a restringir cada vez más por la alta resolución de los modernos métodos de imagen y se limita a aquellos enfermos en los que la afectación mediastínica podría contraindicar la cirugía.

Gammagrafía ósea y estudio de médula ósea, prueba más sensible para la detección de metástasis óseas. Es obligatoria en el estadio III cuando se considera el tratamiento curativo. El método medular se emplea como método de estadificación en el carcinoma microcítico sobretodo.

Marcadores tumorales serológicos, son sustancias sintetizadas o inducidas por las células tumorales, con

excreción en sangre periférica. Útil clasificarlos en antígenos oncofetales, glucoproteínas y otras proteínas séricas, enzimas y hormonas. Dentro de los ag-oncofetales, tiene más utilidad el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno polipeptídico tisular (TPA).

CEA, no es útil en detección ni el diagnóstico. Se eleva en el 52–77% de los cánceres de pulmón. Puede ser útil para predecir la respuesta al tratamiento y la supervivencia. También es útil en la vigilancia del tratamiento.

TPA, es un índice de división celular. Útil en el control del tratamiento.

Glucoproteínas, *SCCA*, útil para diferenciar el carcinoma microcítico del no microcítico. Dentro de las sialoglucoproteínas *TSA* y *LSA*, permiten diferenciar los procesos benignos de las patologías malignas.

Antiproteasas, como la alfa-1-antitripsina se encuentran disminuidas en el cáncer de pulmón. Se han encontrado inmunocomplejos circulantes hasta en el 80% de pacientes con cáncer de pulmón.

También se han encontrado *autoanticuerpos anti ADN*, así como anticuerpos antineuronales asociados a neuropatía sensorial aguda. En las 2/3 partes de los pacientes que los presentan, la neuropatía precede al diagnóstico del cáncer de pulmón.

LDH, factor pronóstico de pulmón.

ACTH

Carcinoma oculto y nódulo pulmonar solitario:

- Neoplasia diagnosticada por citología de esputo o cepillado o lavado bronquial, sin afectación ganglionar o a distancia y que presenta una radiografía de tórax normal. Es obligado realizar una laringoscopia y después, una fibroncscopia. Si esta es negativa, puede repetirse bajo anestesia general, realizando entre 25 y 40 tomas citológicas que se analizarán por separado. Casi siempre el diagnóstico llega de la mano de la fibroscopia. El pronóstico es favorable.
- El nódulo pulmonar solitario se define como una lesión pulmonar única, circunscrita, generalmente redondeada y rodeada de parénquima sano, sin afectación ganglionar o mediastínica. El diagnóstico diferencial incluye múltiples lesiones benignas. Entre las causas malignas están las metástasis o el carcinoma primario. Las características radiológicas de benignidad con la presencia de calcio en su interior (imágenes en palomita de maíz). La calcificación excéntrica apoya el diagnóstico de malignidad. Se mide también el tiempo de duplicación; si éste es superior a dos años o muy rápido, inferior a 7 días, suele corresponder a lesiones benignas se realiza el seguimiento mediante radiografías seriadas. Cuando el diagnóstico de carcinoma no microcítico de pulmón se realiza por punción transtorácica, es preciso realizar la fibrobroncscopia.

TRATAMIENTO.

A diferencia del carcinoma microcítico de pulmón, los tumores no microcíticos son resecables de forma radical en un 30% de los casos y en un 15–20% más la cirugía, puede tomar parte en su tratamiento de forma combinada.

Un 40% de los casos se presentará como enfermedad metastásica y 10–15% con enfermedad localmente avanzada sin posibilidad de cirugía. El tratamiento a utilizar depende fundamentalmente de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

– TRATAMIENTO DEL CARCINOMA OCULTO Y CARCINOMA IN SITU.

Los pacientes diagnósticos con carcinoma no microcítico de pulmón en fase inicial consiguen una elevada tasa de curación con la resección quirúrgica. El tratamiento de elección en estos casos será por tanto quirúrgico, con una tasa de curación, incluidas las segundas neoplasias, superior al 75%.

Cuando la cirugía no está indicada, generalmente porque el paciente no es operable, la radioterapia es una posibilidad. Si la localización del tumor es proximal, puede aplicarse en forma de **braquiterapia**.

Una técnica terapéutica en estudio y con resultados alentadores es la terapia fotodinámica. La retención selectiva de fotosensibilizantes por el tumor permite que a determinadas longitudes de onda de luz láser, el tumor sea visualizado y destruido.

Un grave problema en el carcinoma no microcítico de pulmón en fase inicial es que su elevada posibilidad de curación con el tratamiento quirúrgico se ve comprometida seriamente con la aparición de segundos cánceres de pulmón en el 20–40% de los casos.

TRATAMIENTO Y ESTADÍOS I Y II.

El tratamiento de elección es la resección **radical** sin que esté demostrado que ningún tratamiento posterior, sea radio o quimioterapia mejore la evolución. Un reciente metaanálisis ha demostrado un efecto negativo de la radioterapia mediastínica con respecto a la supervivencia, sobre todo en pacientes N0–N1.

La quimioterapia con **sales de platino** (pero no otra), sí puede tener alguna actividad cuando se administra de forma adyuvante. La cirugía indicada es la **lobectomía**, aunque en algunos tumores T1–N0 periféricos y en enfermos comprometidos es posible usar la **segmentectomía**.

La **neumonectomía** se reserva para casos en que existe invasión proximal del bronquio afecto o de la arteria pulmonar o cuando el tumor cruza la cisura mayor. El grupo de tumores T3–N0, incluidos en el reciente creado estadio IIb exigen grandes resecciones. Tendrán mejor pronóstico los casos de invasión de la pared torácica que exigen una **resección en bloque** y peor para los casos de extensión mediastínica o próxima a la carina, aunque en este último caso se han descrito supervivencias próximas al 40–50% a los 5 años con técnicas de neumonectomía (resultados similares a los que se consiguen en los casos de invasión de la pared).

Para realizar la cirugía hay que tener en cuenta la función cardiopulmonar del paciente y prever como quedará tras la resección planeada. Los estudios considerados para determinar la función pulmonar son la *espirometría*, con determinación del valor espirado forzado en un segundo (FEV 1), la *gasometría arterial*, estudio de la *difusión de oxígeno* y la *gammagrafía de ventilación–perfusión*. Deben tener también en cuenta la valoración del riesgo perioperatorio y la historia previa de enfermedades cardiopulmonares del paciente estableciendo entre todo esto los criterios de operabilidad.

De acuerdo con una serie de estudios realizados, el valor de la quimioterapia adyuvante no está aún definido. El beneficio del tratamiento quirúrgico con un 50% de supervivencia a los 5 años, exige la identificación de factores de mal pronóstico como aneuploidía, expresión de antígenos del sistema ABO, sobreexpresión de oncogenes K–ras y P53, que seleccionen el grupo de enfermos con elevado riesgo de recaída y en el que el beneficio marginal de la quimioterapia se haga significativo.

TRATAMIENTO DEL ESTADÍO III.

Constituye el más controvertido. Separaremos en estadios IIIa y IIIb.

Tratamiento del estadio IIIa.

Se benefician poco de los tratamientos locales, la cirugía, en casos de tumores N2 detectables en

mediastinoscopia, sólo obtiene un 8–9% de supervivencia a los 5 años, con un 15% para aquellos que se resecan de forma completa, mientras que el tratamiento radioterápico, tanto en IIIa como en IIIb sólo obtiene de un 3% a un 6%, aunque un trabajo reciente –y que necesita confirmación– obtiene unos resultados mucho mejores usando la denominada técnica CHART.

La reciente investigación de la actividad de la radioterapia en el carcinoma no microcítico de pulmón se basa en disminuir las posibilidades de recuperación del daño producido en la célula tumoral mediante la reducción del intervalo entre cada fracción de dosis (radioterapia acelerada), y en la reducción de la toxicidad crónica mediante la disminución de la dosis de cada fracción y el aumento del número de fracciones (radioterapia hiperfraccionados).

La combinación de ambas técnicas da lugar a la radioterapia acelerado e hiperfraccionado que, cuando se administra sin intervalos de fin de semana o continua, se denomina técnica CHART (continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy).

Los IIIa incidentales, que son susceptibles de cirugía con mediastinoscopia negativos y que se encuentra en la intervención la afectación de una estación ganglionar o bien enfermedad ganglionar microscópica, en estos casos sería planteable un tratamiento adyuvante quimio o radioterápico aunque con los datos actuales no existe evidencia de su beneficio.

En general, el tratamiento de los estadios IIIa clínicos es combinado e incluye distintas posibilidades que buscan mejorar el control local de la enfermedad por un lado, el de las lesiones a distancia, por otro intentándose además aumentar las posibilidades de resecabilidad de las lesiones límite.

La asociación de radioterapia y quimioterapia es una medida terapéutica más razonable en ese tratamiento del carcinoma no microcítico de pulmón locorregional avanzado. La secuencia de la asociación de estos dos tratamientos no está aún establecida: quimioterapia y radioterapia simultáneas, quimioterapia seguida de radioterapia con o sin quimioterapia concomitante. Cada pauta tiene sus ventajas e inconvenientes, tanto en el aspecto de la eficacia como en el de la tolerancia.

La quimioterapia en este tipo de tumores estadio III produce una respuesta objetiva (RO= respuesta completa + respuesta parcial) del 60%. Esta reducción del volumen tumoral facilita el subsiguiente control local de la enfermedad en una proporción importante de pacientes, sobre la base de la resistencia–sensibilidad cruzadas demostradas entre la radioterapia y la quimioterapia. Además, la obtención de RO en la enfermedad locorregional es un marcador de la actividad de la quimioterapia sobre la enfermedad micrometastásica.

La administración simultánea de radioterapia y quimioterapia tiene las ventajas de que supone un menor tiempo de tratamiento, una actuación más inmediata sobre la enfermedad locorregional y las micrometástasis, y la potenciación de la eficacia de la radioterapia por el efecto radiosensibilizador de algunos citostáticos, como el cisplatino. La mayor intensidad del tratamiento simultáneo puede, sin embargo, comprometer la tolerancia por aumento de la toxicidad.

A la hora de plantearnos cuál es la mejor estrategia de inducción, hay que tener en cuenta que la mayoría de los ensayos han utilizado habitualmente 2 ó 3 ciclos de una combinación que incluyera sales de platino ya que éstas parecen el agente más activo con enfermedad avanzada.

Con la aparición de nuevos fármacos que se muestran muy efectivos con esta enfermedad como *taxanos*, *vinorelbina* o *gemcitabina*, posiblemente conseguirá optimizar la quimioterapia a utilizar.

Los campos de mejoría de la radioterapia están tanto en conocimiento mayor de las dosis a utilizar como en las técnicas de administración, con el establecimiento de los beneficios del hiperfraccionamiento o del CHART, aún a costa de un aumento de la toxicidad, sobre todo la esofágica. Otra posibilidad en estudio con el

fin de disminuir efectos secundarios es el uso alternante de dosis estándar con dosis hiperfraccionadas en esquemas híbridos. Hay que tener en cuenta que aún con dosis máximas de irradiación, las recidivas locales son abundantes.

Con respecto al futuro, probablemente para llegar a conseguir supervivencias prolongadas superiores al 50% será preciso recurrir a nuevos modos de tratamiento a los que los factores antiangiogénicos o la terapia génica podrían ser candidatos.

Añadiremos que las posibles ventajas del tratamiento quirúrgico combinado con quimioterapia prequirúrgica, con o sin radioterapia, en el estadio IIIa son:

- Buena vascularización tumoral, mejor acceso de la quimioterapia y mayor actividad de la radioterapia.
- Elevada tasa de RO que facilita y economiza el tratamiento local, con menor incidencia de márgenes quirúrgicos positivos.
- Actuación precoz sobre la enfermedad micrometastásica.

Tratamiento del estadio IIIb.

El tratamiento de elección debe ser la combinación de quimioterapia y radioterapia *sin cirugía* con la obtención de resultados similares a los logrados en el estadio IIIa. La cirugía es posible que fuera útil en aquellos casos poco frecuentes de tumores T4–N0 resecables, o en aquellos en que la clasificación como N3 se debe a la existencia de un ganglio supraclavicular, pero su utilidad es escasa cuando el ganglio metastásico es mediastínico contralateral.

TRATAMIENTO DEL ESTADÍO IV.

El tratamiento de este estadio es por definición la **quimioterapia citostática**, empleándose sólo cirugía con o sin radioterapia con finalidad curativa en casos muy seleccionados con metástasis únicas.

En este estadio la curación en general no es posible y el tratamiento es paliativo, buscándose tanto el aumento de la supervivencia como el confort del paciente por lo que debe prestarse especial atención a su calidad de vida.

De todas las combinaciones ensayadas, la que ha mostrado mayor actividad ha sido la *vinblastina + mitomicina c + cisplatino (VPM)*, pero, curiosamente ha sido la que ha mostrado una menor supervivencia probablemente debido a su toxicidad. Por ello, las combinaciones consideradas habituales son aquellas que incluyen una sal de platino con un derivado de la vinca o del podofilino, vindesina en Europa y ectopósido o vinblastina en América.

Los últimos años han visto la aparición de nuevos fármacos activos en el cáncer de pulmón. En conjunto, muchos de los nuevos fármacos muestran resultados muy prometedores cuando se utilizan en combinación con otros agentes, sobre todo con sales de platino, con índices de respuesta mayores en varios casos al 50%.

La conclusión es que el carcinoma no microcítico de pulmón metastásico es una enfermedad normalmente refractaria. Los parámetros de actividad–beneficio de la quimioterapia son fundamentalmente tres: respuesta objetiva, supervivencia y calidad de vida. En general, la monoquimioterapia produce pocas respuestas objetivas (RO), con una duración escasa de aproximadamente 2 meses, y las respuestas completas (RC) son excepcionales. En realidad estas RO se observan sólo en pacientes no tratados previamente.

Hay que tener en cuenta que los principios en los que se fundamenta una buena combinación de quimioterapia son: actividad citostática individual, toxicidad diferente y potencial sinérgico entre ellos.

El **beneficio del tratamiento citostático en el carcinoma no microcítico de pulmón** es el producto final de la interrelación de cuatro parámetros: supervivencia y calidad de vida o alivio sintomático, toxicidad y coste económico.

El hecho de que la RO a la quimioterapia se siga de una mayor supervivencia lleva a la conclusión de que la quimioterapia es eficaz en el carcinoma no microcítico de pulmón.

La quimioterapia aumenta la supervivencia de los enfermos con carcinoma no microcítico de pulmón avanzado en un promedio cercano a los 2 meses y este beneficio es más llamativo en los 6 primeros meses. El tipo de quimioterapia debe ser a base de combinaciones con cisplatino y con una tasa de RO superior al 25%.

Los enfermos con más probabilidad de alcanzar una mayor supervivencia como efecto del tratamiento citostático son los de edad menor a 60–70 años, mujeres, con buen estado general, sin pérdida de peso, con LDH sérica y calcemia normales, con enfermedad limitada o con una única metástasis, tratados con quimioterapia a base de cisplatino y con respuesta objetiva.

El concepto de *calidad de vida* es una realidad subjetiva y multidimensional cuya aproximación metodológica implica el análisis de parámetros físicos, psíquicos, sociales, funcionales, económicos y sexuales. El paciente con carcinoma no microcítico de pulmón avanzado experimenta múltiples y diversos síntomas de intensidad variable cuyo alivio y mejoría son también objeto fundamental del tratamiento citostático.

Con este tratamiento, en general, se advierte un alivio sintomático en el 50–70% de los enfermos y una mejoría del estado general en el 30–40%.

En conclusión, la quimioterapia en el carcinoma no microcítico de pulmón avanzado, además de aumentar la supervivencia, produce una mejoría de los síntomas específicos y generales provocados por la extensión y mejora de la calidad de vida.

La *toxicidad* de la quimioterapia se relaciona fundamentalmente con el cisplatino y su combinación con 1 ó 2 de los demás fármacos activos: náuseas, vómitos, alopecia, neutropenia, fiebre, anemia, trombopenia, insuficiencia renal, neuropatía, mucositis, astenia e hiporexia. Esta numerosa y diversa manifestación de la citotoxicidad es generalmente acumulativa y adquiere intensidad grave, grados 3–4, en el 25–50% de los enfermos.

A pesar de los avances en el tratamiento de soporte (antieméticos, antibióticos, factores de crecimiento de colonias hematopoyéticas, antianorexígenos, analgésicos, citoprotectores renales y cardíacos), su elevada incidencia y moderada intensidad repercuten sustancialmente en la calidad de vida de los enfermos, en el coste económico del tratamiento y en la selección de enfermos tributarios de quimioterapia.

TRATAMIENTO RECOMENDADO SEGÚN ESTADÍOS

Estadíos (carcinoma oculto, carcinoma in situ)	Tratamiento usual (cirugía, radioterapia, braquioterapia)	Áreas de investigación (terapia fotodinámica)
IA, IB, IIA, IIB	Cirugía	Quimioterapia adyuvante Quimioterapia neoadyuvante
IIIA	Quimioterapia de inducción + cirugía	Necesidad de cirugía Quimio–radioterapia concurrente sin cirugía

	Quimioterapia–radioterapia secuencial	Radioterapia hiperfraccionada Nuevos fármacos Tratamientos adyuvantes
IIIB	Quimio–radioterapia secuencial	Quimio–radioterapia concurrente Radioterapia hiperfraccionada Nuevos fármacos Nuevas combinaciones de fármacos
IV	Quimioterapia	Nuevos fármacos Nuevas combinaciones de fármacos

PRONÓSTICO.

Viene condicionado por el estadio de la enfermedad. En los estadios iniciales es muy favorable. La cifra en un 80–85% de supervivencia a los 5 años en los T1N0M0 y de un 60 a un 65% en los T2N0M0.

En el estadio II (N1) la supervivencia es baja: en el carcinoma epidermoide entre el 70–75% para el T1N0M0 y alrededor del 50% para el T2N0M0.

Los pacientes con afectación adenopática mediastínica tienen muy mal pronóstico. Son factores de muy mal pronóstico la afectación ganglionar subcarinal y extranodal, la afectación de más de una estación adenopática y el tamaño grande del tumor.

Las resecciones pulmonares son intervenciones que generan una morbilidad y mortalidad no despreciable. Las resecciones lobares tienen una mortalidad de entre el 3–5% y las neumonectomías del 6–10%.

BIBLIOGRAFÍA.

- Medicine, Revista Marzo 1999. *Enfermedades Oncológicas: Cáncer de Pulmón.*
- Ackerman's, J.Rosai, *Surgical Pathology*, Volumen I, Ed. Mosby, 8ª Edición.
- P. Cabrera, *Enfermedades Respiratorias*, Ed. Masson.
- Farreras, *Medicina Interna*, Volumen I, Ed. Doyma, 12ª Edición.
- M. González Barón y Cols., *Oncología Clínica*, Volumen II, Patología Especial, Ed. McGraw–Hill. Interamericana, 2ª Edición.