
Cáncer de pulmón (Revisión)

Lung Cancer

José Arguedas-López*

Carlos Rodríguez-Paredes**

María José Carpio-Contreras***

Resumen:

El cáncer de pulmón es una patología más común de lo que se podría pensar a nivel mundial y nacional con una baja tasa de supervivencia. Su principal factor de riesgo sin duda alguna es el tabaquismo, el cual genera dicha neoplasia como consecuencia de una progresión de cambios histológicos. El adenocarcinoma de pulmón representa el 45% siendo este el tipo histológico más frecuente. Su presentación clínica tardía hace que más de la mitad de los pacientes presenten enfermedad avanzada a la hora del

* Médico y cirujano; Licenciatura en Medicina y Cirugía. Universidad de Ciencias Médicas. Médico general interino en el Instituto Nacional de Seguros. Médico general en la clínica Montespino en el Roble de Puntarenas. Afiliado al Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica desde marzo del año 2017. Cod.: 14584. Tel. celular: 8334-7224. Correo electrónico: rarguedas@outlook.es

** Médico y cirujano; Licenciado en Medicina y Cirugía. Universidad de Ciencias Médicas. Afiliado al Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica desde marzo del año 2018. Cod.: 15273. Tel. celular: 8868-5942. Correo electrónico: carlosrodri.2205@gmail.com

*** Médico y cirujano; Licenciatura en Medicina y Cirugía. Universidad de Ciencias Médicas. Médico de empresa en SYKES Latin América S.A., La Aurora de Heredia, desde el mes de Agosto 2017. Afiliado al Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica desde marzo del año 2017. Cod.: 14537. Tel. celular: 8896-7666. Correo electrónico: mcarpio93@hotmail.com

diagnóstico. Respecto al cribado, el National Lung Screening Trial constató que la tomografía computarizada helicoidal de dosis baja tiene un efecto beneficioso estadísticamente significativo. Actualmente la técnica más empleada en el diagnóstico de cáncer pulmonar es la tomografía computarizada multicorte. La broncoscopia es el método más eficiente para ubicar un tumor endobronquial y obtener una muestra para el diagnóstico histológico. Durante las últimas dos décadas el empleo de la videotoracoscopia ha reemplazado progresivamente a la cirugía abierta en la patología pleuropulmonar como método diagnóstico y de tratamiento. Se presenta la octava edición de la clasificación TNM para el cáncer de pulmón. La cirugía de resección pulmonar es la mejor opción de tratamiento con intenciones curativas en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico; en la presente revisión citamos el tratamiento según su estadio.

Palabras clave: CÁNCER DE PULMON - TABAQUISMO - ADENOCARCINOMA - TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA - VIDEOTORACOSCOPIA

Abstract:

Lung cancer is a more common pathology than we believe at the global and national levels with a low survival rate. Its main risk factor is undoubtedly the smoking, which generates this neoplasm as a result of a progression of histological changes. The lung adenocarcinoma represents 45% being this the most frequent histological type. Its late clinical presentation makes more than half significant beneficial effect. Currently the most used technique in the diagnosis of lung cancer is multislice computed tomography. Bronchoscopy is the most efficient method for locating an of the patients present advanced disease at the time of diagnosis. Regarding screening, the National Lung Screening Trial found that low-dose helical computed tomography has a statistically endobronchial tumor and obtaining a sample for histological diagnosis. During the last two decades, the use of videothorascopy has gradually replaced open surgery in

pleuropulmonar pathology as a diagnostic and treatment method. Introducing the eighth edition of the NWT Classification for lung cancer. Pulmonary resection surgery is the best choice of treatment with curative intentions in patients with non-small lung cancer; in this review we cite treatment according to their stage.

Key words: LUNG CANCER - SMOKING - ADENOCARCINOMA - COMPUTED TOMOGRAPHY -VIDEOTHORASCOPIY

Recibido: 7 de noviembre del 2018

Aceptado: 27 de marzo del 2019

1) Introducción

El cáncer de pulmón (CP) representa un problema sanitario importante en todo el mundo. Las muertes por CP superan la suma total de muertes por cáncer mamario, prostático y colorrectal. En Costa Rica, según datos aportados por el registro nacional de tumores en el 2014, representa la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y la quinta en mujeres, con tendencia a incrementar en el género femenino debido a un aumento importante en el consumo del tabaco en este grupo de edad desde el año 1994.

Los pulmones son uno de los órganos donde se presenta cáncer con mayor frecuencia esto debido a que es un sitio donde comúnmente se origina el cáncer primario y también por la alta frecuencia de metástasis por la forma en la que se da el paso de la sangre por el órgano, pues prácticamente todo el flujo sanguíneo pasa por una red fina de vasos capilares que invitan a las células malignas circulantes a implantarse; esto convierte a los pulmones en el órgano con mayor frecuencia de tumores metastásicos.

El tabaquismo constituye indiscutiblemente el principal factor de riesgo de CP. Hay otros factores medioambientales predisponentes. La exposición a gas radón, el cuál es un gas radiactivo natural que se libera por la desintegración normal del uranio presente en la tierra y su inhalación representa un riesgo para la salud, se considera el segundo factor de riesgo más importante.

Otras son las exposiciones a amianto, arsénico, cromo, níquel y ciertos compuestos orgánicos, o la exposición yatrógena a radiaciones o contaminación y el tabaquismo pasivo en no fumadores. Los pacientes diagnosticados con cánceres de cabeza y cuello tienen un riesgo de desarrollar CP; también están relacionados con el consumo de tabaco en que el riesgo de desarrollar un CP es aproximadamente 4 veces mayor que la población general. Varias enfermedades pulmonares confieren un mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. Especialmente relevante es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), que tiene un reconocido riesgo de desarrollar CP, otras enfermedades pulmonares son los pacientes con secuelas de Tuberculosis y los pacientes con Silicosis.

El abandono del consumo de tabaco ha sido menor en las mujeres que en los hombres y, en consecuencia, la disminución del CP ha sido igualmente menor. La reducción de la incidencia y la mortalidad probablemente obedece a la disminución del tabaquismo y a la detección más temprana de cánceres pulmonares asintomáticos pequeños.

En los últimos años se han producido importantes cambios en el diagnóstico y tratamiento del CP que intentan mejorar los pobres resultados globales obtenidos hasta el momento. Prueba de ello es la generalización del uso de la PET-TAC, los cambios en la clasificación TNM, la estadificación por ecoendoscopia, las nuevas terapias dirigidas y las resecciones pulmonares mayores por videotoracoscopia.

La supervivencia al CP es específica del estado. En conjunto, la tasa de supervivencia relativa es del 44% a 1 año y del 17% a 5 años. El cáncer pulmonar localizado (en estado temprano) registra una supervivencia a 5 años del 54%, aunque más del 50%

de los afectados presentan enfermedad avanzada o a distancia en el momento del diagnóstico, con tasas de supervivencia a 1 y 5 años del 26 y el 4%, respectivamente.

El tratamiento óptimo del CP depende de su diagnóstico exacto y de la estadificación clínica previa a su tratamiento. Las bases anatómicas para su estadificación (tumor, ganglios linfáticos y metástasis) incluyen las propiedades físicas del propio tumor y la presencia de metástasis regionales o sistémicas. En el futuro, se espera incluir en los sistemas de estadificación bases biológicas como marcadores moleculares que permiten pronosticar la supervivencia y predecir la respuesta al tratamiento.

2) Anatomía patológica:

El CP se desarrolla como consecuencia de una progresión de cambios histológicos que produce el tabaquismo: 1) proliferación de las células basales; 2) desarrollo de núcleos atípicos con nucléolos prominentes; 3) estratificación; 4) desarrollo de metaplasia; 5) carcinoma *in situ*, y 6) carcinoma invasivo.

La clasificación actual del CP es la publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 y actualizada en 2004. En 2011 se ha publicado una nueva propuesta de clasificación para los adenocarcinomas y, aunque todavía no se sabe en que medida esta nueva clasificación se incorporará a la práctica diaria, el hecho de ser promovida y patrocinada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), la Sociedad Torácica Americana (ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) hace pensar que su aplicación será generalizada. En la presente revisión centraremos la información en los tumores pulmonares malignos epiteliales y su clasificación (tabla 1).

El adenocarcinoma de pulmón es el tipo histológico más frecuente y representa el 45% de todas las neoplasias pulmonares. El adenocarcinoma de pulmón se desarrolla a partir de las células mucosecretoras del epitelio bronquial. La mayoría de estos tumores (75%) se localiza en la periferia. El adenocarcinoma de pulmón suele metastatizar antes que el carcinoma epidermoide

(CE) de pulmón, y lo hace con más frecuencia en el sistema nervioso central. La IASLC, ATS y ERS crearon nuevas categorías de clasificación como lo son; el adenocarcinoma in situ (crecimiento lepidico puro $\leq 3\text{cm}$), anteriormente llamado carcinoma bronquiolo alveolar, adenocarcinoma mínimamente invasivo (crecimiento predominantemente lepidico con $< 5\text{ mm}$ de invasión) y adenocarcinomas invasivos (invasión $> a 5\text{mm}$), el patrón predominante comprende crecimientos lepidico, acinar, papilar y sólido.

El CE de pulmón se observa aproximadamente en el 30% de los pacientes con cáncer de pulmón. Aproximadamente dos tercios de estos tumores son de localización central y tienden a expandirse contra el bronquio, causando compresión extrínseca. Estos tumores son propensos a desarrollar necrosis central y cavitación. El CE suele metastatizar más tarde que el adenocarcinoma. El CE se detecta más fácilmente que el adenocarcinoma mediante el examen citológico del esputo.

Aproximadamente en el 10% de todos los tumores de pulmón se diagnostica un carcinoma indiferenciado de células grandes. No se observan características citológicas específicas de CE o de adenocarcinoma. Estos tumores suelen desarrollarse en la periferia y pueden metastatizar relativamente pronto. Las características histopatológicas neuroendocrinas del adenocarcinoma pueden implicar también un pronóstico menos favorable, y son más frecuentes en la variante de células grandes.

El cáncer de pulmón de células pequeñas representa aproximadamente el 20% de todas las neoplasias pulmonares; aproximadamente el 80% de estos tumores son de localización central. El proceso se caracteriza por una tendencia agresiva a producir metástasis. A menudo se extiende precozmente a los ganglios linfáticos mediastínicos y a lugares distantes, especialmente a la médula ósea y el cerebro. Parece que el cáncer de pulmón de células pequeñas deriva de células de la cresta neural embrionaria. Este tumor se estadifica en dos estadios: *limitado* (el proceso se limita a un hemitórax ipsilateral con un solo puerto de radiación) y *extendido* (metástasis evidentes).

Estos tumores suelen encontrarse en un estadio avanzado en el momento de su presentación, y muestran una tendencia muy agresiva a metastatizar.

Las neoplasias pulmonares suelen metastatizar en ganglios pulmonares y mediastínicos (diseminación linfática). La diseminación hematógica del cáncer de pulmón suele producir metástasis en glándulas suprarrenales, cerebro, pulmón y esqueleto. El adenocarcinoma tiene más probabilidades de metastatizar en el sistema nervioso central. Las metástasis óseas son osteolíticas. También pueden producirse metástasis extratorácicas sin que existan metástasis en mediastino o en ganglios hiliares.

		Subtipos
Carcinoma microcítico o de células pequeñas. (CPCP)		Carcinoma microcítico "puro"
		Carcinoma combinado de célula pequeña
Carcinoma macrocítico o de células no pequeñas. (CPNM)	Carcinoma escamoso	Papilar De células claras Basaloide De células en huso Adenoescamoso
	Adenocarcinoma	Acinar Papilar Mucinoso, no mucinoso o mixto Sólido
	Carcinoma de células grandes	De células gigantes De células claras Basaloide Similar a linfopitelioma Neuroendocrino

Tabla 1. Tipos histológicos de tumores epiteliales malignos.

3) Presentación clínica:

La frecuente ausencia de síntomas mientras está localizado, hace que, en el momento del diagnóstico, más de la mitad de los pacientes presenten enfermedad avanzada. Sólo una cuarta parte de los pacientes asintomáticos son detectados de forma casual.

La invasión loco-regional, a distancia o la aparición de síntomas paraneoplásicos conlleva a que, la mayoría de los pacientes, tengan más de un síntoma en el momento del diagnóstico.

El cáncer primario del pulmón se manifiesta de diversas formas, las cuales pueden agruparse de acuerdo con su ubicación:

A) Manifestaciones por la presencia del tumor endobronquial:

Tos: síntoma más frecuente, lo presentan el 50 - 75% y ocurre mayoritariamente en el cáncer de células escamosas y de células pequeñas, porque tienden a localizarse en la vía aérea central. Tiene el inconveniente de que no atrae la atención hacia el tumor, ya que la mayoría de los fumadores la presentan y los cambios en sus características, cuando surge el cáncer, suelen ser imperceptibles.

Hemoptisis: aparece en el 25 - 50% de los pacientes, se genera al ulcerarse o erosionarse el tumor; este sí llama mucho la atención y lleva al paciente a consultar al médico, quien ordena estudios diagnósticos.

Disnea: se da en casi el 25%, debido a obstrucción extrínseca o intrínseca de la vía aérea, atelectasia, derrame pleural, parálisis diafragmática y otras. Es otro síntoma poco específico, ya que el tabaquismo también causa bronquitis crónica y enfisema pulmonar que dan disnea.

B) Manifestaciones por la invasión o compresión de estructuras vecinas:

Dolor torácico: presente en aproximadamente el 20% de los pacientes. Se produce cuando el tumor invade la pleura parietal y la irrita; se manifiesta con los movimientos respiratorio.

También se ocasiona cuando invade la pared torácica, comprometiendo el nervio intercostal o las costillas. Esto puede confirmarse con la presencia de lesiones osteolíticas en la radiografía.

Derrame pleural: se produce debido a que la invasión pleural produce sangrado del tejido tumoral hacia la cavidad pleural, posee citología positiva y constituye un signo de irreseabilidad. De manera inusual, también, puede ser secundario a un bloqueo linfático causado por el tumor que disminuye la absorción de líquido por la pleura visceral, acumulándose en la cavidad pleural, en este caso con citología negativa.

Síndrome de vena cava superior: el tumor del ápex pulmonar, también llamado tumor de Pancoast, suele alcanzar un tamaño considerable y puede provocar compresión de la vena cava superior que se exterioriza por la ingurgitación yugular y de las venas de la cara anterior del hemitórax derecho.

Síndrome de Horner: de la misma forma se puede afectar el ganglio simpático cervical superior, lo que se manifiesta a través de ptosis palpebral, miosis y anhidrosis o sequedad de la hemicara ipsilateral.

Parestesias del miembro superior: esto se da por invasión del plexo braquial, pueden causar dolor persistente y progresar con alteraciones neurológicas en el miembro afectado.

Parálisis diafragmática: cuando el tumor invade el nervio frénico a lo largo de su curso por el mediastino, el músculo se paraliza, elevándose, comprimiendo el pulmón y agravando la disnea.

Otras: disfagia en caso de compresión extrínseca o directa del esófago, alteraciones neurológicas cuando hay compromiso de la columna vertebral, fracturas patológicas de costillas o aplastamiento vertebral, quilotórax por lesión del conducto torácico, derrame pericárdico por invasión del mediastino, etc.

C) Manifestaciones secundarias a metástasis intratorácicas:

Disfonía: se produce cuando el tumor ha comprometido a los ganglios subaórticos, lo cual compromete el nervio laríngeo inferior y causa parálisis de la cuerda vocal izquierda y disfonía progresiva.

Nódulos-ipsi-o contralaterales: el CP puede metastatizar al mismo pulmón o al contralateral y es frecuente que la detección inicial de un tumor broncogénico se haga al observar la metástasis. Por este motivo, es importante realizar broncoscopia antes de resear la masa del pulmón, para prevenir que se reseque la metástasis y dejar el tumor primario en un bronquio.

D) Manifestaciones secundarias a metástasis extratorácicas:

El CP puede dar metástasis a cualquier órgano o estructura del organismo, por este motivo deben ser objeto de investigación durante el proceso de estadiaje del tumor, sus manifestaciones pueden ser lo primero y la causa de consulta del paciente.

Metástasis cerebrales: son muy frecuentes y se manifiestan con cefalea, convulsiones o cualquiera otra alteración neurológica.

Metástasis óseas: causan dolor, fracturas patológicas y, cuando son masivas, pueden generar síntomas de hipercalcemia maligna.

Metástasis hepáticas: generalmente son asintomáticas y se detectan en los estudios para el estadiaje.

Metástasis suprarrenales: son igualmente asintomáticas y constituyen hallazgos del rastreo.

E) Manifestaciones sistémicas y síndromes paraneoplásicos:

Son comunes sobre todo en los de células pequeñas y no están relacionadas con la invasión directa, obstrucción o metástasis. De fisiopatología conocida (los que segregan hormonas) o desconocida (como la anorexia, fiebre), los síndromes paraneoplásicos pueden afectar a casi todos los sistemas. Algunos de ellos los citamos a continuación:

Hipercalcemia: complicación metabólica más frecuente, por metástasis ósea, producción ectópica de parathormona PTH (o péptido relacionado con la PTH). Puede producir síntomas como dolor abdominal, estreñimiento, poliuria o alteración del estado mental. La confusión y coma suelen ser tardíos, así como la insuficiencia renal y nefrocalcinosis. Puede producir QT corto, bloqueo cardíaco, arritmias o asistolia. Es más frecuente en cáncer de células escamosas.

Hiponatremia: por secreción inadecuada de hormona ADH (SIADH) o Péptido Atrial Natriurético. El SIADH es más frecuente en la neoplasia de células pequeñas (75%). La severidad de los síntomas están relacionados con el grado de hiponatremia y su rapidez de instauración. Da lugar a anorexia, náuseas, vómitos, y síntomas relacionados con edema cerebral.

Hipokalemia: por secreción ectópica de ACTH asociado a síndrome Cushing la producen especialmente el de células no pequeñas (75%) y carcinoide pulmonar. El rápido crecimiento del cáncer de células pequeñas hace que los pacientes presenten edema, hipertensión, debilidad muscular y frecuente alcalosis hipokalémica, más que el síndrome de Cushing clásico, teniendo un período de supervivencia más corto.

Síndromes neurológicos: típicamente asociados con CP de células pequeñas y están mediados inmunológicamente (autoanticuerpos). Incluye el síndrome miasténico de Eaton-Lambert (el más frecuente), ataxia cerebelosa, neuropatía sensorial y neuropatía autonómica entre otras. La mayoría de los pacientes con cáncer de células pequeñas y síndrome neurológico paraneoplásico asociado tienen un estadio limitado en el momento del diagnóstico.

Hematológicas: como anemia, leucocitosis, trombocitosis, eosinofilia e hipercoagulabilidad. La producción de citoquinas por las células neoplásicas pueden producir eosinofilia, leucocitosis o trombocitosis (la más común). El CP es la causa más frecuente del síndrome de Trousseau (asociación de trombosis venosa profunda y malignidad). Las causas del estado de hipercoagulabilidad son poco conocidas.

Musculoesqueléticas: mencionamos algunas como; las acropaquias digitales de manos y pies, generalmente asintomáticas; la osteoartropatía pulmonar hipertrófica la cual es poco frecuente, asociada a CP, caracterizada por la proliferación perióstica simétrica de huesos largos y también de la falange, metatarso o metacarpo, de causa desconocida; la dermatomiositis y polimiositis las cuales son miopatías inflamatorias que producen debilidad muscular.

4) Cribado:

Frecuentemente, los pacientes con CP acuden con lesiones en un estadio avanzado y ciertas molestias. El parénquima pulmonar no contiene terminaciones nerviosas y los tumores pueden crecer y pasar desapercibidos hasta que empiezan a producir síntomas de dolor, hemoptisis o neumonía obstructiva.

El cribado para el cáncer de pulmón ha sido evaluado por el National Lung Screening Trial (NLST). Se trata de un estudio que fue financiado por el Instituto del Cáncer de los EEUU, aleatorizado y con grupo control; iniciado en 2002, consiguió reclutar 53.454 voluntarios asintomáticos fumadores o exfumadores, de 55 a 74 años de edad, con historia tabáquica de, al menos, 30 paquetes – año y que llevaran 15 años o menos sin fumar, con evaluación anual mediante tomografía computarizada (TC) helicoidal de dosis baja o radiografía torácica anual el cuál determinó que los pacientes asignados a TC helicoidal sometidos a seguimiento durante 3 años (en comparación con la radiografía torácica) registraban menores índices de mortalidad específica por cáncer pulmonar o por todas las causas. La mortalidad por cáncer de pulmón en la población estudiada disminuyó en un 20%, y la mortalidad por todas las causas lo hizo en un 7% por lo que el NLST constató que el efecto beneficioso era estadísticamente significativo.

Por otro lado, hay reciente evidencia que sugiere que la incorporación de determinados biomarcadores moleculares en los modelos de predicción clínica, tanto para la investigación del riesgo como para el diagnóstico precoz puede, en un futuro no tan lejano, mejorar la precisión diagnóstica de la TC helicoidal en dosis baja.

La valoración en común debe considerar los riesgos, beneficios y limitaciones asociados al cribado mediante TC helicoidal en dosis baja antes de tomar una decisión sobre cualquier tipo de prueba de detección. El cribado no es una alternativa al abandono del tabaco. El médico debe dejar claro que este es esencial. Para ello pueden aplicarse estrategias farmacológicas o de otro tipo, convenientemente individualizadas. En ocasiones, el cribado de pacientes asintomáticos determina hallazgos inespecíficos, como el sobrediagnóstico de nódulos benignos, que provocan ansiedad y exposición innecesaria a radiación.

5) Diagnóstico y estadificación – Técnicas de imagen:

Las técnicas de imagen han aportado una información esencial en el diagnóstico inicial del CP. Hasta hace unos años, el diagnóstico estaba basado en la Radiografía de Tórax, ésta permitía clasificar a los tumores en centrales y periféricos. Pero en los últimos años, el desarrollo tecnológico de las técnicas de imagen ha permitido un gran avance en el manejo del diagnóstico integral del CP.

La clasificación TNM para la estadificación del Cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) describe la diseminación anatómica del cáncer, considerando el tamaño tumoral e invasión de las estructuras vecinas (factor T), extensión de la diseminación linfática (factor N) y la presencia de enfermedad metastásica (factor M). Es un sistema internacionalmente aceptado y validado, que permite guiar el manejo de estos pacientes, planificar el tratamiento y valorar el pronóstico de la enfermedad en términos de información de supervivencia. A continuación citaremos las técnicas de imagen más comunes y su papel dentro de la clasificación TNM.

Radiografía de tórax: debido a su amplia disponibilidad, constituye la primera técnica de imagen que nos puede llevar al diagnóstico o sospecha del CP. Aunque es la prueba radiológica fundamental inicial por su bajo coste y fácil realización es ampliamente superada por la TC en el estudio diagnóstico y de extensión en el CP. Debido a la superposición de estructuras tiene menor sensibilidad en la detección de lesiones <1cm de tamaño.

Por otro lado, la existencia de datos radiológicos en la radiografía de tórax sugestivos de enfermedad avanzada (ej. derrame pleural, la destrucción de vértebras o costillas, invasión del mediastino, parálisis de diafragma, indicativo de lesión del nervio frénico, etc.) evita la realización de más pruebas innecesarias para establecer el grado de extensión en pacientes que no son candidatos a ningún tratamiento quirúrgico.

Tomografía computarizada: su última aportación es el multicorte, el cual permite una muy rápida adquisición de datos importantes para realizar imágenes de alta resolución, detectan hasta un 40% más nódulos pulmonares que los equipos de TC convencional. La TC debe realizarse siempre al inicio del proceso diagnóstico del CP, ya que puede confirmarlo, y simultáneamente aporta información pronóstica en base a una estadificación precisa. Actualmente es la técnica más empleada en el CP.

En el factor T: la TC de tórax se considera la técnica de referencia para delimitar la extensión del tumor primario, siendo preferible realizarla antes de la broncoscopia. Permite medir con cierta precisión el tamaño del tumor, completa los hallazgos broncoscópicos de estadificación respecto a la vía aérea, así como la presencia y magnitud de atelectasias y derrame pleural.

En el factor N: la TC de tórax es la técnica de imagen más comúnmente utilizada en la evaluación del mediastino, en donde se ha visto que su eficacia es mucho mayor con el uso de contraste. Se considera una buena herramienta de detección de adenopatías mediastínicas, sin embargo, no es precisa en la diferenciación entre benignidad y malignidad, por lo que a ningún paciente se le debe negar la posibilidad de cirugía en base al hallazgo de adenopatías mediastínicas en la TAC.

El factor M: la TC es obligada en la detección de enfermedad metastásica, tanto intratorácica (M1a) como extratorácica (M1b) del CPNM, especialmente en los sitios más comunes como las glándulas suprarrenales, hepáticas, cerebrales y óseas, con el objetivo de evitar tratamientos radicales en pacientes no subsidiarios.

Tomografía por emisión de positrones (PET): la PET de cuerpo entero es una técnica de imagen metabólica, basada en el consumo de glucosa, que aporta información de interés sobre la biología tumoral, ofreciendo una valiosa información funcional, sin embargo su capacidad de resolución espacial es menor que la de la TC.

Las cámaras PET actuales, se han convertido en equipos híbridos, al incorporar una TC, lo que permite obtener una imagen metabólica y una imagen anatómica del paciente durante el mismo estudio y en la misma posición, así mediante la fusión obtenemos en un mismo corte la imagen metabólica (función) y anatómica (topografía), por lo tanto mejorando la eficacia diagnóstica.

En el factor T: la PET no proporciona suficiente resolución espacial para precisar esta categoría, pero proporciona evidencia adicional de malignidad en tumores de al menos 10 mm con mayor exactitud diagnóstica que la TC. Debido a esta deficiencia se ha promovido el desarrollo de la integración de la PET-TC.

En el factor N: La PET – TC ha destacado tener elevado valor predictivo negativo en la estadificación mediastínica, sin embargo, su valor predictivo positivo es bajo principalmente por la captación elevada de glucosa en procesos benignos (como en procesos inflamatorios, infecciosos, grasa parda cervical, o en el mediastino superior o hiperplasia tímica), dando lugar a una tasa de resultados falsos positivos por lo que se aconseja la confirmación de tales hallazgos mediante la obtención de muestra citohistológica antes de excluir potenciales tratamientos quirúrgicos con intención curativa.

En el factor M: en la detección de metástasis a distancia o segunda neoplasia insospechada es donde la PET tiene su principal indicación. En el estudio de las metástasis, la PET orienta en determinar la naturaleza metastásica tumoral cuando existe derrame pleural o pericárdico, donde la identificación de un foco hipermetabólico en un nódulo/engrosamiento pleural son indicativos de malignidad. El PET-TC es más preciso que la TC en la detección de metástasis en los sitios más comúnmente afectados

en el CPNM, especialmente en las metástasis adrenales, hepáticas y óseas. No así en las metástasis cerebrales debido, por un lado, al pequeño tamaño de las metástasis cerebrales y, por otro, a las variables características biológicas de las mismas, pudiendo ser tanto hipermetabólicas como hipometabólicas, indicándose la TC o RM craneal.

Además de su eficacia diagnóstica en los sitios habituales, la PET puede detectar metástasis u otros tumores primarios en lugares insospechados como el tracto gastrointestinal, la vejiga, los tejidos blandos, etc.

Resonancia magnética: Posee una mejor resolución de contraste que la TC, hecho que permite una adecuada evaluación de la relación del tumor con las estructuras mediastínicas y con la pared torácica, sin necesidad de administrar contraste intravenoso.

La RM desempeña un papel más limitado en el diagnóstico y la estadificación del CP que la TC, no siendo actualmente de uso rutinario en el manejo de estos pacientes, debido principalmente a su menor resolución espacial, en relación, a que se produce una pérdida de señal por la interacción de los movimientos cardiorrespiratorios y por la falta de homogeneidad de la interface producida por los tejidos y el aire de los pulmones; sin embargo, en los últimos años, ha cobrado una importancia crucial los rápidos avances en las técnicas de imagen de la RM, ya que, no solo aporta información morfológica basada en varios parámetros como tiempos de relajación T1, T2, secuencias de difusión, perfusión, etc, sino que también aporta información funcional, teniendo también un papel en estudios de medicina nuclear.

El papel que desempeña la RM hoy día en la estadificación del CPNM es limitado, por lo que se reserva, de momento, para casos inoperables con hallazgos no concluyentes en la TC y en pacientes con alergia a contrastes iodados. También en embarazadas, con la finalidad de reducir las radiaciones ionizantes. Sin embargo, como ya se ha comentado, el gran avance tecnológico que ha sufrido la RM en los últimos años la hacen prometedora en el estudio diagnóstico y de extensión del CP.

6) Diagnóstico y estadificación – Técnicas endoscópicas:

Debemos tener en cuenta que los ganglios mediastínicos estarán afectados entre un 28 - 38% de los casos con CPNM en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, será tan importante un adecuado estudio histológico de las lesiones endobronquiales como una estadificación exacta, que incluya la evaluación de los ganglios mediastínicos como elemento crucial a la hora de decidir la mejor opción terapéutica. Para ello, será indispensable la combinación de varias técnicas endoscópicas y de los estudios radiológicos.

La toma de muestras de los ganglios linfáticos mediastínicos es necesaria en dos grupos de pacientes con CPCNP reseccable. El primer grupo es el de aquellos pacientes con sospecha de metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos en base a su tamaño (diámetro corto axial ≥ 10 mm) o captación patológica en la PET. El segundo grupo de pacientes es aquel con ganglios linfáticos mediastínicos de pequeño tamaño sin incremento en la captación de la fluorodesoxiglucosa (FDG) en la PET, pero que presentan, según las series, una prevalencia de metástasis ganglionares del 6 - 30%, a causa de un tumor de localización central con adenopatías aumentadas de tamaño o con captación metabólicamente indistinguibles del tumor primario y/o adenopatías mediastínicas que no son especialmente ávidas de FDG.

A continuación hablaremos de las técnicas endoscópicas en el diagnóstico y la estadificación del CP:

Broncoscopia: Es el método más eficiente para ubicar un tumor endobronquial y obtener una muestra para el diagnóstico histológico. Su sensibilidad depende del tamaño, localización y estirpe histológico del tumor, así como del método utilizado para tomar las muestras. La mayor rentabilidad diagnóstica se obtiene combinando el aspirado bronquial para citología, el cepillado bronquial y la biopsia (endobronquial o transbronquial). En casos específicos, permite realizar citología por punción con aguja

(transbronquial), al dirigir la toma de muestras con fluoroscopia o ultrasonido. Posibilita además, valorar la movilidad de las cuerdas vocales, la invasión o compresión extrínseca de la tráquea, la carina, los bronquios principales, lobares y segmentarios y el margen bronquial para la eventual resección de una tumoración.

Ultrasonido Endobronquial (EBUS): Se utiliza como guía para puncionar, ya sea adenomegalias mediastinales e interlobares o lesiones pulmonares extrabronquiales, y así obtener muestra para citología. Es útil como método de estadiaje y, dependiendo de la experiencia del citopatólogo, también para establecer diagnóstico histológico.

Ultrasonido transesofágico (EUS): En este caso la punción se realiza guiada, igualmente, por ultrasonido pero a través de la pared del esófago. El método es más utilizado para tomar citología de masas del mediastino posterior o de adenomegalias paraesofágicas.

7) Diagnóstico y estadificación – Técnicas quirúrgicas:

Pese a estas nuevas técnicas diagnósticas exentas de cirugía, la estadificación quirúrgica del mediastino sigue teniendo una implicación fundamental, tanto pronóstica como terapéutica, en un gran número de pacientes.

Hoy no existe la técnica quirúrgica ideal para el estudio completo de la participación mediastínica en el CP, cada técnica posee limitaciones inherentes, motivo por el cual se hace necesaria una individualización precisa y detallada de los pacientes para poder ofrecerles la estrategia quirúrgica más conveniente a cada uno de ellos.

Mediastinoscopia cervical estándar (MC): Es un método quirúrgico útil para obtener material para biopsia en aquellos casos en los que la TAC detecte adenomegalias mediastinales. Permite tomar muestras de los ganglios linfáticos ubicados en posición pretraqueal, paratraqueal, traqueobronquial y en la

subcarina. Aunque algunos autores aconsejan llevarla a cabo rutinariamente antes de una toracotomía por cáncer, puede emplearse únicamente cuando se demuestra la presencia de adenomegalias en el mediastino, considerando que cuando la TAC muestra claramente su existencia en las regiones accesibles al sensibilidad del procedimiento puede llegar hasta el 100%.

Los avances técnicos dentro del campo de la cirugía en la estadificación mediastínica fueron la aparición del videomediastinoscopio (que permitió incorporar imágenes de vídeo al mediastinoscopio convencional, para así tener una mejor visión de las estructuras y más comodidad de trabajo) y el mediastinoscopio bivalvo, que amplía el espacio mediastínico permitiendo trabajar de forma bimanual con la ayuda del asistente. La videomediastinoscopia o mediastinoscopia videoasistida (VMC), es la modalidad preferida en la mayoría de los centros, quedando la variante clásica relegada a un segundo plano.

La mediastinoscopia cervical extendida (MCE): se considera hoy en día una variante de la MC y surge como respuesta ante la dificultad encontrada para acceder, cuando procede, a los ganglios situados en la zona aorto-pulmonar.

La mediastinotomía anterior izquierda: solo permite la exploración unilateral del mediastino lo que hace que esta técnica se use frecuentemente en combinación con la MC o VMC, realizando las dos técnicas en el mismo procedimiento.

Videotoracoscopia (VT): Durante las dos últimas décadas el empleo de la VT ha remplazado progresivamente a la cirugía abierta en la patología pleuropulmonar. Permite obtener muestras bajo visión directa para el diagnóstico histológico de lesiones de pleura pulmón y mediastino, sobre todo cuando la lesión pulmonar es periférica o se acompaña de invasión o derrame pleural. El método facilita observar con un lente, por un pequeño orificio, para valorar la superficie pulmonar y la pleura, aspirar líquido y tomar biopsias de pleura, adenomegalias, masas mediastinales y lesiones pulmonares periféricas. Es ideal para reseca metastasis pulmonares periféricas y tumores primarios benignos cuando los

individuos no toleran resecciones amplias. El procedimiento debe ser ejecutado por un cirujano torácico competente para llevar a cabo, en el mismo tiempo quirúrgico, la resección pulmonar indicada (lobectomía o neumonectomía con disección ganglionar); esto en caso de que la biopsia por congelación sea reportada como positiva por tumor primario pulmonar.

Linfadenectomía mediastinoscópica video asistida (VAMLA): se puede considerar como una evolución más allá de la VMC, realizando, en lugar de biopsias ganglionares mediastínicas, la exéresis en bloque del tejido linfo-graso mediastínico.

Linfadenectomía mediastínica transcervical extendida (TEMLA): se emplea de forma preferente en la estadificación ganglionar del carcinoma broncogénico, también ha demostrado su utilidad en la cirugía del cáncer de esófago, del timo, así como de tumores mediastínicos.

Nueva clasificación TNM para el CP: La Asociación Internacional Para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) ha desarrollado una nueva base de datos con 94,708 casos, provenientes de 35 fuentes y 16 países de todo el mundo. Fruto del análisis de los datos recogidos, nace la octava clasificación TNM para el CP, que fue publicada a finales del 2016.

Los cambios de la nueva edición se centran, fundamentalmente, en la aparición de nuevas categorías de los descriptores T y M, así como en la aparición de nuevos estadios.

Un ejemplo son las categorías T1a y T1b. En la nueva edición (8a), el T1a se refiere a tumores de 1 cm como diámetro máximo y el T1b a tumores de más de 1 cm, pero igual o menores a 2 cm. También es nueva la categoría T1c, en referencia a tumores de más de 2 cm pero menores o iguales a 3 cm en su diámetro mayor.

Los cambios en las categorías del descriptor T determinan la aparición de nuevos estadios como el IA1, IA2 y IA3, que corresponden al T1aN0M0, T1bN0M0 y T1cN0M0, respectivamente.

Existen cambios en los descriptores T2, T3 y T4, así como en el descriptor M, que se subdivide en M1a, M1b y M1c, en función de si las metástasis son intra o extratorácicas y en si estas últimas son únicas o múltiples.

Dado que existen cambios en los factores T y M, esto afecta a los estadios. Por ejemplo, aquellos tumores de más de 7 cm, que en la séptima edición se clasificaban como T3 ahora, en la octava, se clasifican como T4. Si, además, es N0M0, se sitúa en el estadio IIIA en la nueva clasificación en lugar del estadio IIB de la séptima edición. Otro ejemplo es la aparición del estadio IIIC para tumores T3 o T4 N3M0. Aunque el pronóstico del estadio IIIC no difiere del estadio IVA, se justifica esta distinción por los diferentes abordajes terapéuticos usados en cada caso.

El resto de cambios en los estadios se justifica por el diferente pronóstico de los distintos grupos de pacientes.

8) Tratamiento:

CPCNP:

La cirugía de resección pulmonar es la mejor opción de tratamiento con intención curativa en pacientes con un CPCNP. Sin embargo, muchos de estos pacientes presentan una alteración de su función pulmonar, relacionada con el hábito tabáquico, que limita la opción quirúrgica en muchas ocasiones. Por este motivo, es de vital importancia realizar un estudio detallado e individualizado de las comorbilidades y de la función cardiopulmonar, con el fin de ofrecer la cirugía a aquellos individuos que realmente se beneficiarán del tratamiento, minimizando la aparición de eventos adversos cardiorrespiratorios postoperatorios, y anticipando una buena calidad de vida sin una limitación funcional respiratoria a largo plazo tras la resección pulmonar prevista.

La decisión entre el tratamiento quirúrgico y no quirúrgico es en ocasiones complicada, sobre todo cuando se añaden diversos factores de riesgo a una función respiratoria que podemos considerar límite para la resección pulmonar prevista, teniendo

en cuenta que no considerar al paciente candidato a cirugía limita significativamente las opciones de curación, y por otro lado, considerar candidato a cirugía a un individuo con comorbilidad significativa, lo expone a un riesgo de mortalidad perioperatorio inasumible, o una limitación de su calidad de vida derivada de una restricción significativa de su función cardiorrespiratoria.

Los factores generales más importantes a tener en cuenta en la evaluación preoperatoria de los candidatos a una resección pulmonar son: edad, estado nutricional y comorbilidad cardiovascular. Una vez evaluados estos factores, debe realizarse un profundo análisis de la función cardiorrespiratoria.

La quimioterapia (QT) tiene un rol importante como terapia adyuvante en el CPCNP y en el tratamiento primario del carcinoma de células pequeñas. A finales del pasado siglo, se consiguió demostrar que las pautas que incluían cisplatino deparaban una leve mejoría en la supervivencia. A partir de entonces se generalizó su empleo en estos pacientes y, poco después, comenzaron a introducirse nuevos fármacos (llamados de 3a generación) que, combinados con derivados del platino, producían similares tasas de respuestas a las descritas con las primeras pautas favorables y, a veces, con menos efectos tóxicos. Muchas de estas nuevas pautas han demostrado, en ensayos aleatorizados, su superioridad respecto al uso de placebo tanto en supervivencia como en calidad de vida. La incorporación de nuevos fármacos basados en la inhibición de mecanismos inmunológicos supresores, mediante anticuerpos monoclonales (nivolumab, pembrolizumab, etc), aceptados ya en segunda línea en muchos casos de CPNM, ha revolucionado las expectativas de estos pacientes. En los últimos años han aparecido nuevos fármacos que tienen eficacia solo en algunas estirpes, como los adenocarcinomas, por lo que la distinción entre los diversos subgrupos de CPCNP es de gran importancia para la selección de la pauta óptima de tratamiento. Por la misma razón, también se considera necesario en la práctica detectar la posible presencia de determinadas mutaciones en genes de importancia para dirigir el crecimiento del tumor, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

o el gen de fusión EML-ALK. Ciertas mutaciones en estos genes determinan una ganancia de función, de modo que el crecimiento del tumor se hace en buena parte dependiente de la misma. Y varios inhibidores de estos receptores llamados inhibidores de la tirosin kinasa, de uso oral, como gefitinib, erlotinib o crizotinib, han demostrado en ensayos clínicos aleatorizados su eficacia para prolongar la supervivencia y mejorarla calidad de vida en los pacientes con tales alteraciones. De esta manera, dependiendo del estudio molecular realizado, se podrá elegir la terapia más efectiva de acuerdo a las mutaciones presentes en el tumor. Este tratamiento de acuerdo a las alteraciones genéticas particulares de cada paciente es llamado terapia personalizada y sin duda en esta área se verán importantes cambios en el tratamiento del CPNCP en los próximos años.

La radioterapia (RT) es efectiva para disminuir el volumen tumoral prequirúrgico, en el tumor del ápex pulmonar, y para disminuir la frecuencia de recurrencia local como terapia adyuvante a la cirugía. La clasificación TNM fue diseñada de manera tal que los tumores en estadios I, II, y IIIA sean susceptibles de ser extirpados quirúrgicamente; por su parte, el IIIB y IV, aunque lo fuesen, se acompaña de una mortalidad tan alta que no justifica la cirugía, a no ser de que se trate de una condición especial.

Estadios I y II: La resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento fundamental para el CPCNP en estadios I y II, siendo la lobectomía el tratamiento de elección para los T1b, siempre y cuando el paciente tolere dicha resección desde el punto de vista de su función respiratoria basal. La resección sublobar se elegiría para los T1a, asociada o no a radioterapia. Resecciones menores como segmentectomías o cuñas, están indicadas para la cirugía de metástasis o en pacientes con una limitación funcional tal que no permite una resección mayor.

La valoración de la existencia de afectación mediastínica debe realizarse sistemáticamente en todos los pacientes, ya que añade poca morbimortalidad al procedimiento quirúrgico y permite una correcta estadificación de los pacientes, así como garantizar la resección con intención curativa.

En cuanto a la QT adyuvante, se ha demostrado beneficio en los tumores en estadio II, no siendo demostrada tal eficacia para el estadio I. Del mismo modo que no queda claro si debe aplicarse en los N0.

La RT primaria sería la opción en aquellos casos considerados inoperables o en pacientes que rechazan la cirugía.

Estadio III: El estadio III se subdivide en estadio IIIA y estadio IIIB, englobando a los pacientes con metástasis ganglionares locorreionales y distantes. Además de incluir a otros sin afectación metastásica mediastínica, pero con invasión de la carina traqueal, los grandes vasos, corazón, tráquea, vértebra, esófago, etc., en ocasiones técnicamente resecables y en la mayoría de los casos, irresecables.

En numerosas ocasiones, el esquema terapéutico para el tratamiento del CPCNP en estadio III presenta diferencias de actuación dependiendo de los profesionales o la institución. Especialmente controvertido es el tratamiento del estadio III-A por afectación N2, donde los estudios de supervivencia publicados sugieren que el estadio IIIA-N2 podría contener diferentes subgrupos de pacientes.

Podemos resumir el estadio III en cuatro subgrupos diferentes:

- Pacientes con CPCNP estadio IIIA por T3N1 o T4N0-1 resecable y buen estado general, se recomienda tratamiento quirúrgico seguido de QT adyuvante.
- Pacientes con CPCNP estadio IIIA por N2 con afectación mediastínica discreta identificado en preoperatorio, se recomienda quimioterapia de inducción seguida de resección quirúrgica completa.
- Pacientes con CPCNP estadio IIIA por N2 con enfermedad oculta e identificada en el estudio diferido de la muestra, se recomienda QT adyuvante.
- Pacientes con CPCNP estadio IIIA por N2 masiva o IIIB por N3, se recomienda tratamiento concomitante de QT/RT.

Estadio IV: La presencia de enfermedad metastásica en el caso del CPCNP afecta al 20 - 50% de los pacientes. Las localizaciones más frecuentes de las lesiones metastásicas son el hígado, el hueso, el cerebro y las glándulas suprarrenales. La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica en la presentación inicial del cáncer, son tratados de forma paliativa con quimioterapia y tratamiento sintomático, y no son susceptibles de un tratamiento curativo, con una supervivencia media que oscila entre los 7 - 11 meses. A pesar de que las metástasis a distancia que se producen en el CPCNP son generalmente múltiples y diseminadas, aproximadamente el 7% de los pacientes que padecen enfermedad metastásica presentan una afectación extrapulmonar única tras un estudio de extensión completo, en el que la realización de PET es de una gran importancia. Estas metástasis solitarias sincrónicas o metacrónicas incluyen a nódulos satélites en lóbulos pulmonares diferentes a la lesión primaria o lesiones únicas extrapulmonares. En la literatura médica hay trabajos que demuestran que la resección de la lesión primaria pulmonar junto a la lesión metastásica única mejora el pronóstico en pacientes seleccionados con CPCNP. La lesión metastásica cerebral solitaria sincrónica y algunos pacientes con metástasis extracraneal solitaria, como es el caso de las localizadas en las glándulas suprarrenales y en el pulmón, son las indicaciones más importantes que pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico.

CPCP: para los pacientes con CPCP, la quimioterapia sistémica es un componente importante del tratamiento ya que en la mayoría de los pacientes se encuentra la enfermedad diseminada al momento de la presentación. Para aquellos con enfermedad en etapa limitada, la radioterapia torácica se utiliza en combinación con la quimioterapia. La irradiación craneal profiláctica se utiliza a menudo para disminuir la incidencia de metástasis cerebrales y prolongar la supervivencia. La irradiación craneal profiláctica y la radiación torácica también pueden ser beneficiosas en aquellos con una respuesta completa o parcial a la quimioterapia sistémica inicial.

Terapia de inducción: los tumores del ápex pulmonar (Tumor de Pancoast) representan una situación particular, ya que crecen silenciosamente sin dar síntomas ni metástasis hasta alcanzar un gran tamaño. Por eso es conveniente irradiarlo antes de la cirugía

para disminuir el volumen tumoral y aumentar la posibilidad de resección. Lo mismo se ha planteado para tumores que, aunque clínicamente se hayan planteado como IIIA, hay sospecha de que sean técnicamente difíciles de resecar por su posición o cercanía con estructuras del hilio pulmonar. La aplicación de quimioterapia y radioterapia neoadyuvante ha demostrado mejorar el porcentaje de resecciones y la supervivencia.

Bibliografía

- Aberle, D., Adams, A. (2011). Reduced lung- cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 365: 395-409.
- Arnedillo, A, Quero, F, Medina, J. (2017). Documento de consenso Neumosur sobre el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón. *Revista Española de Patología Torácica.* Recuperado de, <https://www.neumosur.net/files/publicaciones/Revistas/2017/DOCUMENTO-CANCER.pdf>
- Amorín, E. (2013). Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100017
- Clavero, J. (2013). Estado actual del tratamiento del cáncer pulmonar. *Rev. Med Clin Condes:* 24(4): 611-625. Recuperado de, <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864013702001>
- Mainieri, J. (2017). *Patología quirúrgica del tórax.* San José, C.R.: Editorial Universidad de Costa Rica.

- Midthun, D., Lilembaun, R. & Vora, S. (2018) *Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cáncer*. Recuperado de, https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer?search=lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Travis, D., Brambilla, E. & Noguchi, M. (2011). International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. Recuperado de, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252716>.
- Townsend, C., Beauchamp, D., Evers, M. y Mattow, K. (2017). *Sabiston Tratado de Cirugía*. (20ª ed) .España: Elsevier.

