

CÁNCER PULMONAR

Introducción

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por neoplasia a nivel mundial, siendo responsable de más de 1,6 millones de muertes anuales¹, de allí radica la importancia en torno a su prevención, detección temprana y tratamiento para reducir la morbimortalidad asociada. El principal factor de riesgo es el tabaquismo, el que se estima que está implicado en el 90% de los casos². A modo de ejemplo el consumo de una cajetilla al día por 40 años aumenta veinte veces el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. El riesgo de cáncer aumenta proporcionalmente a la edad y carga tabáquica del sujeto fumador³. Otros factores de riesgo son las radiaciones ionizantes, exposición a radón o asbesto y la exposición pasiva a humo de tabaco, entre otros. La sola presencia de enfisema pulmonar, independiente de la carga tabáquica, conlleva también un mayor riesgo. Existe cierta predisposición genética con herencia familiar, pero ésta no es tan potente ni sus mecanismos son del todo conocidos, como acontece en el cáncer de colon o mama.

El cáncer de pulmón engloba una variedad de distintos subtipos histológicos, los que presentan distinto enfrentamiento clínico, tratamiento y pronóstico. Las variedades histológicas del cáncer de pulmón se dividen en dos grandes grupos separando a los “tumores de células pequeñas” del resto, éstos últimos englobados en un grupo denominado “tumores no células pequeñas”. Las principales variedades histológicas de los tumores no células pequeñas lo componen el adenocarcinoma, epidermoide o escamosos, adenoescamoso y carcinoma de células grandes. La distinción entre carcinoma células pequeñas y no células pequeñas resulta fundamental, pues existen diferencias sustanciales en como abordamos el enfrentamiento clínico, estadiaje y tratamiento en ambos grupos, junto a diferencias significativas en la sobrevivida de ambas variedades. Los tumores células pequeñas exhiben un pronóstico más ominoso que los tumores no células pequeñas. A su vez, hoy en día ya no es suficiente con sólo clasificar a los tumores dentro de grupo de “no células pequeñas”, sino que es imprescindible conocer con precisión el subtipo histológico,

e incluso mutaciones genéticas que pudiesen presentar algunas variedades, pues gracias a los avances de la medicina las opciones terapéuticas difieren, al igual que el pronóstico.

La variedad histológica más frecuente son los tumores de células no pequeñas que constituyen el 85% de todas las neoplasias. Dentro de este grupo en las últimas décadas se ha observado que la incidencia de adenocarcinomas ha ido aumentando ostensiblemente en el tiempo, hasta constituirse hoy día como la variedad histológica más frecuente, superando al escamoso quien fue en antaño la variedad más común⁴. La incorporación de filtros a los cigarrillos en la década del sesenta pudo haber sido responsable de este cambio. El filtro reduce los compuestos irritativos del humo, lo que permite inhalaciones profundas, existiendo llegada de productos carcinogénicos hasta la periferia del pulmón. El filtro disminuye los niveles de hidrocarburos policíclicos aromáticos, pero no los niveles de nitrosaminas específicas del tabaco, las que son capaces de inducir adenocarcinomas en modelos animales.

Cuadro clínico

Los síntomas más comunes que refieren los pacientes con cáncer pulmonar al momento del diagnóstico son la tos (50 a 75%), baja de peso (46%), hemoptisis (25 a 50%), disnea (25%) y dolor torácico (20%)⁵. La presencia de síntomas como baja de peso, disnea y tos ocurren generalmente en estadios avanzados de la enfermedad⁶. Ello determina una dificultad para la detección precoz del cáncer de pulmón, ya que el tumor puede crecer en el parénquima pulmonar sin dar ningún síntoma hasta etapas avanzadas en algunos casos. La presencia de hemoptisis representa compromiso neoplásico endobronquial, si bien ésta se presenta en cualquier etapa de la enfermedad, puede ser a veces la única manifestación en estadios iniciales. Es por ello que la presencia de hemoptisis en el paciente fumador debe ser siempre una señal de alerta que conduzca a estudio con imágenes pulmonares.

La presencia de dolor torácico implica que el tumor está tomando contacto con la pleura o pared torácica. A su vez, la disnea referida por el paciente puede tener múltiples causas, no excluyentes entre sí, tales como derrame pleural, linfangitis carcinomatosa, obstrucción bronquial por compromiso tumoral con atelectasias secundarias, o

tromboembolismo pulmonar. Los pacientes también pueden referir síntomas ocasionados por la presencia de metástasis a distancia, los principales órganos comprometidos son cerebro, huesos, glándulas suprarrenales y en menor proporción hígado, explicando así síntomas como cefalea, síntomas neurológicos o dolores óseos. Los adenocarcinomas son los tumores que con mayor frecuencia generan metástasis cerebrales, pero éstas pueden ocurrir en cualquiera de las otras variedades histológicas. La presencia de síndromes paraneoplásicos (7 a 15% de los casos) puede ocasionar manifestaciones clínicas debido a hipercalcemia, secreción inapropiada de hormona antidiurética o algunas manifestaciones neurológicas, en otras⁷.

Los tumores del vértice pulmonar pueden extenderse localmente comprometiendo la vía eferente simpática ipsilateral manifestándose por el síndrome de Horner ipsilateral (ptosis palpebral, enoftalmos, miosis y anhidrosis). Estos tumores pueden comprometer la zona inferior del plexo braquial por extensión local generando dolor braquial y de hombro ipsilateral, pudiendo generar debilidad o atrofia de los músculos de la mano, este cuadro clínico sumado al síndrome de Horner se denomina síndrome de Pancoast.

El síndrome de vena superior es una manifestación poco común afortunadamente. Las principales manifestaciones clínicas son el edema en esclavina, circulación colateral tóraco-braquial, cianosis facial y disnea. Este síndrome se genera por compresión de la vena cava superior que puede ser ocasionado por grandes conglomerados adenopáticos o bien por invasión tumoral con crecimiento hacia el mediastino.

Si bien los síntomas no permiten diferenciar entre las distintas variedades histológicas, pudiendo ocurrir en cualquier subtipo, los síntomas paraneoplásicos son más comunes en los tumores de células pequeñas, como también la presencia de grandes masas o conglomerados adenopáticos mediastínicos, con la generación de síndromes de vena cava superior por compresión. El síndrome de Pancoast es más frecuente en los tumores no células pequeñas.

Finalmente, el cáncer pulmonar puede ser detectado de manera incidental en pacientes asintomáticos en quienes se les realiza un estudio de imágenes por otro motivo,

o como parte de un programa de *screening* o tamizaje de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de tórax de baja dosis en población de alto riesgo⁸.

Estudio de imágenes

Si bien el estudio inicial en pacientes de riesgo con síntomas respiratorios es una radiografía de tórax, será la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax la que nos permitirá delimitar con precisión la ubicación de la lesión anatómica, la invasión a estructuras torácicas pulmonares o extrapulmonares debido a crecimiento por contigüidad, la presencia de linfangitis carcinomatosa, adenopatías hiliares, mediastínicas o supraclaviculares sugerentes de compromiso tumoral secundario, lesiones sugerentes de metástasis intratorácicas o a estructuras de hemiabdomen superior (hígado y glándulas suprarrenales) y evaluar el compromiso neoplásico de la pleura en búsqueda de engrosamiento o nodularidad.

La radiografía de tórax es la herramienta inicial de estudio en los pacientes de riesgo. Al enfrentarnos a un paciente con una lesión sospechosa en la radiografía de tórax, una de las herramientas que resulta muy útil es comparar con imágenes de tórax previas que disponga el paciente. Así lesiones nodulares pulmonares presentes en estudios de más de 5 años en que no se observa crecimiento no requieren mayor seguimiento. Entendemos por nódulo a lesiones de menos de 3 cm y masa a lesiones sobre este diámetro. Cualquier imagen nodular en la radiografía de tórax resulta sospechosa, en particular si no estaba presente en estudios previos o ha presentado crecimiento en el tiempo. Frente al hallazgo de nódulos pulmonares debemos tomar en consideración las características imagenológicas de éste. La presencia de márgenes irregulares o espiculados, el tamaño y por sobretodo el crecimiento en el tiempo son elementos fundamentales que sugieren la presencia de malignidad. Los nódulos completamente calcificados corresponden a granulomas y no requieren mayor estudio. La presencia de múltiples nódulos redondeados es sugerente de metástasis pulmonares, ya sea de un tumor extratorácico o de un tumor pulmonar.

Especial importancia reviste el identificar derrames pleurales, pues su presencia puede ser reflejo de enfermedad neoplásica diseminada que se encuentra fuera del alcance

de tratamiento curativo, no así de opciones terapéuticas que puedan mejorar la supervivencia y calidad de vida. En pacientes fumadores con neumonía se recomienda solicitar radiografía de tórax de control a las 6-8 semanas de haber terminado el tratamiento antibiótico, para documentar su resolución y descartar neumonías post-obstructivas secundarias a una lesión endobronquial tumoral.

Diagnóstico y estadificación

Frente a un paciente con sospecha de cáncer pulmonar los principales objetivos son: estadificar el compromiso tumoral y confirmar el diagnóstico determinando la variedad histológica. Se recomienda que los pacientes con sospecha de tumor pulmonar sean estadificados de forma inicial con una TAC de tórax que incluya cortes de hemiabdomen superior, lo que permite visualizar el hígado y glándulas suprarrenales. El uso de medio de contraste resalta las estructuras vasculares permitiendo distinguir mejor de masas o adenopatías cercanas a ellas. También permite caracterizar mejor la pleura parietal en búsqueda de compromiso tumoral, sobre todo ante la presencia de derrame pleural. La tomografía sin contraste es suficiente en la mayoría de los casos, permitiendo prescindir de su uso si existe riesgo de nefrotoxicidad por medio de contraste. No es necesario repetir los exámenes de imágenes por el sólo hecho de no estar contrastado. En las imágenes de TAC de tórax evaluaremos las características propias de la lesión tumoral y su extensión por crecimiento en contigüidad. Mediremos el tamaño tumoral y evaluaremos la presencia de invasión a estructuras vecinas (vertebras, grandes vasos, mediastino, corazón, tráquea y bronquios principales, carina, pared torácica, diafragma o esófago), y la presencia de atelectasias secundarias a obstrucción; todo lo que traduce etapas más avanzadas del tumor. En las imágenes de tórax también analizaremos la extensión por compromiso linfático a estructuras ganglionares, la tomografía nos permite evaluar la morfología de las adenopatías hiliares, mediastínicas y supraclaviculares bilaterales. Resulta de suma importancia que se analice en detalle el tamaño ganglionar, ya que aquellas que midan más de 10 mm en eje corto las consideraremos sospechosas de albergar células tumorales como parte de proceso de extensión linfática tumoral. Por último en la TAC de tórax también

evaluaremos la presencia de metástasis a los órganos que aparecen representados en las imágenes. La tomografía identificará lesiones metastásicas intratorácicas a pulmón o pleura (éstas últimas generarán engrosamientos pleurales o derrames), metástasis a costillas o vertebras dorsales y metástasis a glándulas suprarrenales e hígado.

Según los hallazgos que encontremos en la TAC de tórax se evaluará la necesidad de imágenes complementarias en búsqueda de metástasis a distancia (ej. Resonancia magnética (RM) cerebral con gadolinio y Tomografía por emisión de positrones integrada a tomografía computarizada de tórax y cuerpo entero (PET/CT)). Ésta fase del estudio es responsabilidad del subespecialista. El PET/CT de cuerpo entero es un examen de imagen en el cual se inyecta por vía endovenosa glucosa con un trazador radioactivo y medio de contraste convencional. Una tomografía convencional capta imágenes de la anatomía y la tomografía por emisión de positrones detecta la emisión de radioactividad de las estructuras anatómicas, posteriormente ambos estudios son fusionados, entregándonos cortes tomográficos a los que se adiciona información de captación de radiofármaco. Cualquiera estructura que presente aumento del metabolismo tendrá mayor avidéz por el radiotrazador (glucosa radioactiva), el que entrará a los tejidos en mayor proporción. Así, los tumores en proliferación, pero también los procesos infecciosos e inflamatorios, tendrán mayor avidéz para incorporar la glucosa, entregando una imagen de mayor captación de radiofármaco (Imagen 1). Siempre se debe tener presente que las enfermedades infecciosas/inflamatorias (incluida las granulomatosas) captarán con avidéz la glucosa. Entre los simuladores de neoplasia cabe mencionar a la tuberculosis, infección crónica por anaerobios (actinomicosis) o condensaciones cavitadas ocasionadas por vasculitis que tendrán también PET/CT alterados, sin existir cáncer en esos enfermos. El PET/CT aporta un beneficio extra también al minuto de evaluar adenopatías sospechosas pues, aparte de obtener la medición de la adenopatía, detecta a su vez la avidéz por glucosa de su contenido identificando de mejor forma adenopatías tumorales. Se debe tener presente que las adenopatías que tengan un origen inflamatorio/infecciosos también tendrán mayor captación de glucosa radioactiva y por ende también podrán “captar” al PET/CT. Este último punto es de suma importancia pues no debemos de asumir que toda

adenopatía que tenga captación es tumoral, existen procesos inflamatorios que también pueden provocar captación en rangos bajos e intermedios, como antracosis en ganglios de fumadores o mineros, o infecciosos como la tuberculosis. El valor predictivo positivo de neoplasia de un TAC de tórax que demuestra adenopatías mayores de 10 mm es sólo de 58%, de allí la necesidad de obtener histología para confirmar o descartar su compromiso por tumor⁹. Mientras que el valor predictivo positivo del PET/CT es de 75%⁹. Es necesario obtener histología de estas adenopatías siempre y cuando cambie el estadio clínico (por ejemplo ante la presencia de metástasis no tiene ningún sentido conocer el compromiso adenopático, pues el pronóstico y tratamiento estará determinado por la metástasis). Ante la ausencia de metástasis, resulta de suma importancia el certificar el compromiso tumoral ganglionar, pues el tratamiento y pronóstico difiere considerablemente según el nivel de estación ganglionar comprometido. Se establecen tres niveles de posible compromiso ganglionar asociados a peor pronóstico de forma creciente: a) ganglios hiliares ipsilaterales a la lesión tumoral (grupo N1), ganglios mediastínicos ipsilaterales o subcarinales (grupo N2) y ganglios mediastínicos o hiliares contralaterales o cualquier adenopatía supraclavicular o escalénica en cualquier ubicación (grupo N3).

La determinación de ampliar el estudio para la búsqueda de metástasis extratóraxica la define el subespecialista. Las guías clínicas establecen que para los tumores menores de 3 cm, sin adenopatías mediastínicas e hiliares, no es necesario realizar RM de cerebro, dado la muy baja probabilidad estadística de encontrar alguna lesión metastásica. Con respecto al empleo de PET/CT existen estudios que sugieren que con esta forma de estadificación disminuyen el número de toracotomías fútiles en hasta un 20%¹⁰; si bien no hay estudios que demuestren reducción de la mortalidad. Varias guías clínicas sugieren el empleo del PET/CT, aún en estadios muy precoces, para intentar reducir las toracotomías innecesarias. Para la evaluación del compromiso metastásico a nivel óseo el PET/CT es superior al cintigrama óseo¹¹. El PET/CT de cuerpo entero al ser comparado contra el estudio convencional con TAC tórax y abdomen, TAC de cerebro y cintigrama óseo, logra detectar metástasis en un 20% más de los pacientes, cambiando el estadio clínico en un 28% de los pacientes¹². El PET/CT pierde sensibilidad para detectar metástasis cerebrales debido al

alto metabolismo y consumo de glucosa basal que tiene este órgano, por ende la captación de radiotrazador es siempre alta, pudiendo ocultar metástasis. Es por ello que cuando esté clínicamente justificado, la evaluación imagenológica completa para una correcta estadificación de un tumor pulmonar se realiza con PET/CT de cuerpo entero sumado a RM de cerebro con gadolinio. En los centros donde dicha tecnología no esté ampliamente disponible o en situaciones puntuales la etapificación se podrá completar con cintigrama óseo y TAC de cerebro con un rendimiento inferior en cuanto a pesquisa de metástasis.

El estudio debe llevarse a cabo lo más eficiente y rápido posible. La mayoría de los pacientes pueden ser estudiados de forma ambulatoria, sin embargo ante la presencia de comorbilidades importantes como insuficiencia respiratoria, hemoptisis, metástasis óseas o cerebrales sintomáticas puede ser prudente el estudio con el paciente hospitalizado. Resulta de suma importancia que el estudio de los pacientes con tumores centrales grandes o tumores con compromiso adenopático o mediastínico importante (masas grandes llamadas también “bulky”) sea lo más rápido posible, pues se desea evitar los síndromes de venas cava los que pueden ser prevenidos con un tratamiento oportuno. Se recomienda actualizar los estudios de diseminación de más de dos meses de antigüedad en pacientes en quienes se vayan a iniciar algún tipo de tratamiento.

Son las imágenes las que también nos permitirán elegir el mejor sitio anatómico de obtención de muestras de histología para lograr confirmar el diagnóstico de cáncer pulmonar. La biopsia de la masa tumoral pulmonar permitirá confirmar el diagnóstico pero si existen adenopatías sospechosas se deberá realizar biopsias de las adenopatías para lograr determinar si contienen o no tumor. Si las adenopatías están invadidas por el tumor, la biopsia de la masa pulmonar puede ser obviada. Optimizamos siempre el estudio para que con un solo procedimiento logremos confirmar el diagnóstico (obtener histología) y a la vez certificar el estadio clínico de la neoplasia. Puncionamos así el lugar de más alto estadio, cuando es seguro y no existe contraindicación (ejemplo metástasis única en la glándula suprarrenal). Cuando existen múltiples metástasis por imágenes puncionamos el lugar que nos dé mayor rendimiento diagnóstico y sea lo menos invasivo y más seguro posible para el paciente. El lograr determinar la extensión del tumor con imágenes (con

posterior confirmación histológica), evita realizar cirugías torácicas fútiles. A su vez el reducir la cantidad de falsos positivos por imágenes con la histología logra aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía (y por ende ser candidatos a tratamiento con fines curativos del tumor).

Estadios de cáncer de pulmón (clasificación TNM)

El cáncer de pulmón no-células pequeñas se clasifica por estadios de acuerdo al sistema de clasificación TNM (de la sigla en inglés Tumor, Ganglios, Metástasis), actualmente en su octava versión¹³. Se divide los estadios de cáncer de pulmón de acuerdo al compromiso tumoral en tres grandes aspectos: a) Extensión local del tumor en el tórax (denominada bajo la letra T), b) Extensión del compromiso tumoral en los ganglios hiliares y mediastínicos (denominada bajo la letra N) y, c) Presencia de metástasis a distancia en el pulmón, estructuras torácicas o extratorácicas (denominada bajo la letra M). Estas tres variables del sistema de clasificación TNM (T: extensión local del tumor, N: compromiso ganglionar y M: metástasis) se conjugan para entregar los cuatro estadios clínicos del Grupo I a IV (Tabla 1). En el estadio I el tumor está localizado y en el estadio IV el tumor está diseminado con compromiso metastásico. Los distintos estadios clínicos del cáncer pulmonar difieren en cuanto a pronóstico, sobrevida y alternativas de tratamiento¹². La clasificación excede los límites y objetivos de la presente revisión, pues siempre puede ser consultada en la bibliografía señalada (Tabla 1)¹².

A modo ilustrativo desglosaremos la clasificación TNM, para ejemplificar con más detalle que entendemos por enfermedad en estadios iniciales y por enfermedad avanzada. En cuanto a la extensión intratorácica del tumor (T) consideramos tumores en etapas iniciales aquellos de tamaño pequeño (menos de 5 cm), sin compromiso de la pared torácica, estructuras mediastínicas, vértebras o diafragma. En cuanto al compromiso ganglionar tumoral, lo ideal es que no exista para definir estadios precoces, sin embargo el compromiso tumoral exclusivo de ganglios en el hilio pulmonar del mismo lado del tumor (ipsilaterales) (grado N1) no contraindica la cirugía ni la posibilidad de curación, de cumplirse los otros criterios de resecabilidad (criterios de extensión local tumoral y ausencia

de metástasis). La presencia de metástasis traduce la presencia de enfermedad avanzada y de enfermedad no curable.

En el cáncer de pulmón de células pequeñas aún se emplea la clasificación de *Veterans' Affairs Lung Study Group (VALSG)*. Esto realiza una sola división para definir dos categorías de riesgo: tumor localizado o extendido. El criterio para definir una lesión localizada es que el compromiso tumoral pueda ser incluido en un solo campo de radioterapia. Así un tumor con adenopatías supraclaviculares ipsilaterales y mediastínicos contralaterales se considera limitado, pues entra dentro de un campo de radioterapia. Los derrames pleurales o pericárdicos malignos y las metástasis a distancia son clasificados dentro de los estadios extendidos.

Estudio histopatológico

La elección del sitio anatómico para obtener una muestra de tejido mediante biopsia puede variar en cada caso particular, pudiendo obtener muestras de tejido de la pared bronquial o parénquima pulmonar, pleura, ganglios linfáticos o metástasis a distancia.

En lesiones pulmonares, las muestras pueden ser obtenidas mediante broncoscopia (biopsia de tumor endobronquial, biopsia transbronquial de lesión periférica o intersticial lejos del alcance del broncocopio, citología de cepillado endobronquial o block celular de aspirado endobronquial). En lesiones periféricas es posible realizar biopsias transtorácicas donde se realiza punción dirigida bajo visión tomográfica desde pared torácica hasta la lesión. Las muestras también pueden ser tomadas durante la cirugía torácica con análisis rápido por congelación de la muestra, antes de proseguir con la cirugía curativa y linfadenectomía mediastínica.

En adenopatías mediastínicas o hiliares sospechosas, la técnica inicial de elección es la endosonografía bronquial (EBUS de la sigla inglesa *endobronchial ultrasound*). Esta técnica consiste en un procedimiento de broncoscopia en que el extremo distal del broncoscopio cuenta con un transductor para poder realizar una ecografía a través de la pared bronquial; con ello, se pueden visualizar los ganglios adyacentes a la tráquea y árbol bronquial y pueden ser puncionados con una aguja endobronquial bajo visión directa para

la extracción de material para estudio citopatológico. De no obtener resultados concluyentes por esta vía se procede a realizar mediastinoscopia. Ésta consiste en realizar una incisión supraesternal disecando con el instrumento (mediastinoscopio) el tejido linfático peritraqueal. La mediastinoscopia tiene la ventaja que logra obtener mayor cantidad de material de las estaciones ganglionares analizadas, sin embargo tiene las desventajas de no poder acceder a estaciones ganglionares hiliares (que EBUS si alcanza) junto a ser un procedimiento invasivo que requiere pabellón y anestesia general, lo cual conlleva mayor costo y riesgo del procedimiento.

Para obtener muestras de tejido de lesiones metastásicas, utilizamos generalmente la punción transcutánea con aguja core (ej. suprarrenal, hueso o hígado). Excepción a ello lo constituye la diseminación tumoral al espacio pleural, donde el estudio inicial del derrame pleural con un block celular del líquido pleural extraído (centrifugado del líquido con posterior estudio histológico) tiene un rendimiento del 60%. El derrame pleural neoplásico es un exudado mononuclear con determinación de la enzima adenosindeaminasa (ADA) baja.

Al elegir el sitio anatómico de biopsia debemos recordar que seleccionaremos el lugar que nos permita obtener material adecuado para confirmar el diagnóstico de neoplasia, clasificar el subtipo histológico (muestra suficiente para poder realizar tinciones inmunohistoquímicas) y buscar mutaciones genéticas que permitan definir tratamiento específico dirigido. Además, debemos priorizar el sitio anatómico que permita confirmar la estadificación tumoral, realizando la biopsia siempre en el lugar más seguro con la técnica menos invasiva posible.

Tratamiento

El tratamiento se planifica y va dirigido según el estadio clínico que presenta el paciente (Tabla 1). Las posibilidades oscilan entre poder curar la enfermedad en estadios precoces hasta sólo tratarla con medidas de cuidado paliativas con el propósito de prolongar la sobrevida y/o mejorar la calidad de vida. Las principales estrategias terapéuticas son la cirugía resectiva, terapia sistémica (quimioterapia, drogas *target*

biológicas o inmunoterapia) y/o radioterapia. Estas tres estrategias se combinan o utilizan por separado con intento de curación o paliación de acuerdo a la extensión de la enfermedad. La cirugía ofrece la mejor oportunidad de curación y supervivencia a largo plazo en pacientes con tumor no células pequeñas que sean potencialmente resecables (etapas I y II) y que no tengan compromiso de adenopatías mediastínicas (N₂) ni metástasis a distancia. Según las características del tumor y la presencia de adenopatías patológicas ocultas a imágenes se podrá definir si el paciente es candidato a quimioterapia adyuvante posterior a la cirugía. En los estadios III, la gran mayoría de los pacientes recibirán quimio-radioterapia concomitante. En los estadios IV, los pacientes sólo recibirán tratamiento sistémico, pudiendo recibir quimioterapia, terapia de *target* molecular (según las mutaciones encontradas en el estudio) y/o inmunoterapia.

La cirugía, radioterapia o terapia sistémica (quimioterapia, terapia *target* molecular o inmunoterapia) no están exentas de posibles complicaciones y/o toxicidades. Como se señaló previamente no es suficiente con conocer qué tratamiento es el indicado para el paciente, sino que a su vez, se debe determinar si el paciente se encuentra en condiciones para recibirlo (si tolera la resección quirúrgica, quimioterapia o radioterapia). Si bien, la escala de Karnofsky o clasificación de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) nos indicarán el *performance status* del paciente, la determinación objetiva si un paciente podrá tolerar la cirugía de resección pulmonar la entregarán las pruebas de función pulmonar (espirometría y capacidad de difusión de monóxido de carbono), requiriendo a veces solicitar cintigramas de ventilación/perfusión pulmonar y test cardiopulmonar para tomar decisiones. Lo importante es determinar que el paciente pueda tolerar el post-operatorio con la función pulmonar que quedará después de la resección pulmonar (recordar que muchos pacientes presentan obstrucción bronquial y grados variables de enfisema). Los criterios de resecabilidad exceden a la presente revisión, pero a modo de ejemplo un paciente que tenga obstrucción bronquial severa con un VEF₁ < 35% del teórico no es considerado candidato a lobectomía (cirugía recomendada para tratamiento del cáncer), pudiendo ofrecerle cirugías conservadoras de tejido pulmonar. Siempre se debe tomar en consideración las comorbilidades del paciente (ej. insuficiencia cardíaca, disfunción renal,

hepática u otras) como la voluntad y deseo del paciente antes de determinar cuál será la opción terapéutica a ofrecer.

Los tumores células pequeñas responden muy bien a la quimioterapia, por lo que ella siempre es parte de cualquier tratamiento. Los pacientes con etapas limitadas son tratados con combinación de quimioterapia y radioterapia, asociando radioterapia profiláctica craneana a los pacientes que responden. La cirugía generalmente no está indicada en los tumores de células pequeñas. En los estadios extendidos el tratamiento suele consistir en quimioterapia.

Los cuidados paliativos deben estar presentes desde el comienzo de la enfermedad y no sólo en las etapas terminales. Cabe recordar que los cuidados paliativos del cáncer pulmonar están garantizados por GES. El uso de oxigenoterapia, morfina y codeína sin duda serán pilares en el manejo global de estos pacientes. Pero las estrategias de paliación de síntomas no deben de sólo descansar ahí, sino que debemos seleccionar adecuadamente a pacientes con derrames pleurales sintomáticos que pueden ser aliviados por sellamiento de pleuras con talco (generando inflamación que provoca que ambas pleuras se adhieran) o por drenajes pleurales. Los pacientes con lesiones endobronquiales obstructivas deben ser evaluados para determinar si se benefician de resecciones tumorales endobronquiales y/o instalación de stent endobronquiales, lo que les permitirá ventilar adecuadamente los bronquios obstruidos. Se deben identificar a los pacientes con tromboembolismo pulmonar lo que puede ocasionar disnea por sobre otras manifestaciones oncológicas, para comenzar el tratamiento adecuado. Las lesiones que generen hemoptisis pueden ser tratadas con técnicas endobronquiales con láser o electrocauterio para detener el sangrado. La radioterapia a su vez puede ser empleada ya no como estrategia curativa, sino paliativa, ayudando al control del dolor ocasionado por metástasis óseas, masas tumorales con riesgo de obstrucción de vena cava y hemoptisis refractaria a tratamiento endobronquial.

Pronóstico

En tumores no células pequeñas el pronóstico está ligado al estadio TNM de la enfermedad. La sobrevida global del cáncer de pulmón es de 18% a cinco años¹⁴. Sin

embargo, la sobrevida disminuye de manera progresiva en estadios más avanzados. La sobrevida a cinco años va desde 92% en el estadio IA (tumor menor de 1 cm sin adenopatías ni metástasis) a 0% en el estadio IVB (múltiples metástasis extratorácicas)¹³.

En tumores células pequeñas el pronóstico también está ligado al estadio de la enfermedad (si es limitada o extendida). La sobrevida a cinco años de la enfermedad limitada es 10%, y la extendida de 1%. La sobrevida media para pacientes con enfermedad limitada es 15 a 20 meses mientras que para la extendida es 8 a 13 meses.

Prevención

Las principales estrategias de prevención de este tumor están relacionadas con estrategias de políticas públicas para prevenir el inicio del hábito tabáquico o disminuir el tabaquismo en la población (publicidad, restricción del consumo de tabaco en sitios públicos, subir impuestos y etiquetado de cajetillas, entre otros), junto a los tratamientos de cesación del hábito tabáquico.

Referencias

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108.
2. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
3. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et. al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013;369:910-9.
4. Morales A, Calvo C, González S, Díaz O, Saldías F. Prognostic factors and short-term survival of a cohort of adult patients with lung cancer treated in a network of health. *Rev Chil Enf Resp* 2014;30(4):212-8.
5. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985;56(8):2107-11.

6. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 1990;69(1):1-33.
7. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):197-223.
8. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
9. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S.
10. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359(9315):1388-93.
11. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A meta-analysis of ¹⁸F-FDG-PET-CT, ¹⁸F-FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol* 2012;81(5):1007-15.
12. Prévost A, Papathanassiou D, Jovenin N, Menéroux B, Cuif-Job A, Bruna-Muraille C, et al. Comparison between PET(-FDG) and computed tomography in the staging of lung cancer. Consequences for operability in 94 patients. *Rev Pneumol Clin* 2009;65(6):341-9.
13. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39-51.
14. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Acceso online: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/

Imagen 1. PET/CT de Tórax: imágenes separadas de PET, CT y fusionadas (PET/CT).



Paciente con cáncer pulmonar en el lóbulo superior izquierdo y compromiso tumoral mediastínico ipsilateral. Imagen A: corresponde a imagen sólo de PET (tomografía por emisión de positrones), nótese zonas de mayor brillo correspondiendo a lesión tumoral en la periferia y adenopatía en el centro de la imagen. Imagen B: corresponde a TAC de tórax donde se evidencia nódulo pulmonar sin representarse con claridad la adenopatía patológica mediastínica. Imagen C: corresponde a la imagen de PET/CT (fusión de imágenes A y B), vemos el nódulo periférico y la adenopatía mediastínica hipercaptante.

Tabla 1. Clasificación TNM 8. Estadificación de cáncer pulmonar no células pequeñas¹³.

T	Tumor primario
T1	≤ 3cm rodeado por pulmón o pleura visceral, sin compromiso de bronquio
T1a(mi)	Carcinoma mínimamente invasor
T1a	≤ 1 cm
T1b	> 1 a ≤ 2 cm
T1c	> 2 a ≤ 3 cm
T2	> 3 a ≤ 5 cm o compromiso de bronquio principal sin invasión de carina, invasión pleura visceral o atelectasia postobstruiva que alcance el hilio
T2a	> 3 a ≤ 4cm
T2b	> 4 a ≤ 5cm
T3	> 5 a ≤ 7cm en dimensión mayor o invasión de pared, pericardio, nervio frénico o nódulos satélites en el mismo lóbulo
T4	> 7 cm en dimensión mayor o invasión mediastino, diafragma, corazón, grandes vasos, nervio laríngeo recurrente, carina, tráquea, esófago, vértebra o tumores separados en distinto lóbulo del pulmón ipsilateral
N	Compromiso ganglionar regional
N1	Ganglios hiliares, peribronquiales o intrapulmonares ipsilaterales
N2	Ganglios mediastínicos ipsilaterales o subcarinales
N3	Ganglios mediastínicos o hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares de cualquier ubicación
M1	Metástasis
M1a	Tumor en pulmón contralateral, derrame pleural o pericárdico o nódulo pleural
M1b	Metástasis extratorácica única
M1c	Metástasis extratorácicas múltiples en uno o más órganos

ESTADIO TNM

Estadio	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB