

ACTUALIDADES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

Updates in the diagnosis and treatment of lung cancer

Federico Herrera Alemán

Klinikum Luedenscheid-Alemania

RESUMEN. Antecedentes: En los últimos 10 años se han dado innumerables avances en la terapia de cáncer de pulmón entre ellos; la quimioterapia adyuvante, la terapia dirigida y un aumento de las terapias individualizadas. El cáncer de pulmón sigue siendo la primera causa de muerte en pacientes con cáncer y su importancia médico-científica y social continúa vigente. **Fuente:** Revisión está basada en recomendaciones nacionales como internacionales y en la investigación de literatura selectiva. **Desarrollo:** El consumo de tabaco continúa siendo el desencadenante más importante del cáncer de pulmón. De acuerdo a su comportamiento biológico, podemos separar el cáncer de pulmón en dos grandes grupos; cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). La cirugía, como terapia curativa en NSCLC será considerada hasta un estadio IIIa, así el estadio IIIb será ya del dominio de la radio-quimioterapia. La cirugía en intento curativo del SCLC, puede ser considerada sólo en casos aislados y en estadios tempranos (T1N0, T2N0, estadio 1A, 1B). La quimioterapia y radioterapia simultánea, estará indicada siempre que SCLC esté restringido a una mitad del tórax. En estadios avanzados (IIIb-IV) se indicará quimioterapia paliativa a base de platino, sin importar el tipo de cáncer de pulmón ya sea de células pequeñas o no pequeñas. **Conclusión:** El diagnóstico deberá ser comprobado a través de biopsia siempre que sea posible, la diseminación de la enfermedad documentada detalladamente (clasificación internacional TNM) y el estado funcional del paciente valorado de acuerdo al plan de tratamiento. **Palabras clave:** Cáncer de pulmón, diagnóstico, tratamiento, terapia dirigida, consumo de tabaco.

El cáncer de pulmón es el tumor maligno más frecuente en el tórax. Los tipos histológicos más comunes son:

- Carcinoma epitelial de células planas o escamoso (30 bis 40%)
- Adenocarcinoma (25 a 30%)
- Carcinoma de células gigantes (menos del 10%)
- Carcinoma de células pequeñas (15 a 20%)

Dentro de estos 4 tipos, podemos diferenciar un sinnúmero de subtipos.¹ A considerar es el carcinoma bronquioalveolar (sinónimo de carcinoma celular alveolar), un subtipo infrecuente del adenocarcinoma que crece a partir de los alveolos. El cáncer de pulmón puede subdividirse de acuerdo a criterios diferentes: De acuerdo a su conducta biológica y sus consecuencias en el tratamiento y pronóstico, separamos los tipos histológicos de cáncer de pulmón de células pequeñas (15 a 20%) del cáncer de pulmón de células no pequeñas. De acuerdo a la sensibilidad del cáncer de pulmón de células no pequeñas ante terapias específicas, separamos este del carcinoma epitelial de células planas y más aún, de acuerdo a sus características moleculares patológicas. En más del 30% del adenocarcinoma de pulmón se presentan tipos histológicos mixtos.

EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y PATOGENESIS

El cáncer de pulmón alcanza en Alemania de acuerdo a su incidencia en hombres y mujeres, el tercer puesto de morbilidad.² La incidencia para hombres es 65 y para las mujeres 21/100,000 hab/año. La incidencia por edades alcanza su punto máximo entre los 75 y 80 años.² Al mismo tiempo el cáncer de pulmón representa en Alemania,

así como en el mundo, la primera causa de muerte en hombres y la tercera en las mujeres. Su distribución geográfica presenta diferencias regionales; Se presenta una alta incidencia de cáncer de pulmón en estratos socioeconómicos bajos en comparación a estratos más altos y se presenta también una mayor incidencia en los países desarrollados de Norteamérica y Europa en relación a la incidencia baja en África y Latinoamérica. Actualmente estos datos se están invirtiendo y mientras la incidencia en los países desarrollados baja o se mantiene estable, tiende a subir en los países en desarrollo.

Así también, en los hombres la incidencia tiende a bajar y contrariamente tiende a subir en las mujeres. Las investigaciones muestran que las causas se orientan principalmente al fuerte consumo de tabaco así como a la exposición profesional a agentes cancerígenos.³⁻¹² En Honduras no se cuenta con estadísticas oficiales a lo largo de todo el país, aun así los datos recopilados aisladamente por diferentes instituciones confirman la similitud con las estadísticas mundiales y confirman también el aumento de esta patología en la mujer, aunque se presenta también en hombres con una incidencia mayor a edades más tempranas, recordando que hacen falta datos para presentar muestras representativas (Centro de Cáncer Emma Callejas, datos no publicados).

DIAGNÓSTICO

Sintomatología

La mayoría de los pacientes presentan síntomas al momento del diagnóstico de cáncer de pulmón y no existen síntomas tempranos específicos. La sintomatología del cáncer de pulmón está determinada por el crecimiento endobronquial, por la diseminación en el tórax o debido a las metástasis a distancia. Paralelamente pueden presentarse signos sistémicos de una enfermedad crónica que va

Recibido 10/2010; Aceptado con modificaciones menores 10/3/2011
Correspondencia a: Dr. Federico Herrera Alemán. Klinikum Luedenscheid, Breslauer Str. 61, 58511 Luedenscheid-Alemania. Correo-E: fludwig05@yahoo.de

consumiendo al paciente, así como en ocasiones se presentan con síntomas de un síndrome paraneoplásico.

Diagnóstico histológico

El diagnóstico del cáncer de pulmón debe estar confirmado histológicamente y se debe detallar el grado de diseminación del tumor (clasificación en estadios), así como la caracterización del estado funcional del paciente, orientados en el tratamiento planeado. La intensidad del diagnóstico debe siempre tomar en cuenta el estado general del paciente y el pronóstico individualizado. En ese sentido, para un paciente con metástasis confirmadas no serán necesarios estudios invasivos para aclarar por ej. la clasificación nodular. En el caso del cáncer de células no pequeñas, la terapia estará determinada por la clasificación y caracterización exacta del tumor (clasificación TNM, Tumor – nódulos – metástasis) así como la valoración funcional del paciente. En ese sentido, el diagnóstico extensivo y diagnóstico funcional aluden al cáncer de pulmón de células no pequeñas (Cuadros 1-2).

Cuadro 1. Clasificación TNM, 7a Edición³¹

Estadio	Criterios
TX	– Tumor primario no puede ser valorado pero hay confirmación de células malignas en esputo o secreciones bronquiales sin manifestación visual del tumor
T0	– Tumor primario desconocido
Tis	– Carcinoma in situ
T1	– Tumor < 3 cm en su mayor diámetro, localizado en el tejido pulmonar o pleura visceral sin signos endoscópicos de infiltración proximal, esto es los bronquios principales están libres
T1a	– Tumor < 2 cm en su mayor diámetro
T1b	– Tumor > 2 cm pero < 3 cm en su mayor diámetro
T2	– Tumor > 3 cm pero < 7 cm o la presentación sgte: – Infiltración del bronquio principal a 2 cm de la carina principal – Infiltración de la pleura visceral – Atelectasias o neumonía obstructiva que alcanza la región hiliar pero no el pulmón completo
T2a	– Tumor > 3 pero < 5 cm en su mayor diámetro
T2b	– Tumor > 5 pero < 7 cm en su mayor diámetro
T3	– Tumor > 7 cm o infiltración directa de las sigtes estructuras: – Pared torácica (tumores del surco superior inclusive) – Diafragma – N. frénico – Pleura mediastinal o pericardio parietal – Tumor en el bronquio principal < 2 cm de la carina principal, sin comprometer la carina o asociado a atelectasias o neumonía obstructiva del pulmón completo o nódulos tumorales en el mismo lóbulo
T4	– Tumor de cualquier tamaño que infiltra las sigtes estructuras: – Mediastino, corazón, vasos grandes, traquea, N. laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales – La carina principal o nódulos tumorales en otro lóbulo ipsilateral
NX	– Nódulos linfáticos regionales no pueden ser valorados
N0	– Sin nódulos linfáticos regionales metastásicos
N1	– Nódulos metastásicos peribronquiales o hiliares ipsilaterales o intrapulmonales incluyendo invasión por diseminación directa del primario
N2	– Nódulos metastásicos del mediastino ipsilateral y/o nódulos linfáticos subcarinales
N3	– Nódulos metastásicos en el mediastino contralateral, hilar contralateral, en el M. escaleno ipsi o contralateral o nódulos supraclaviculares
MX	– Metástasis a distancia no pueden ser valoradas
M0	– Sin metástasis a distancia
M1	– Metastasis a distancia
M1a	– Nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame maligno pleural o pericárdico
M1b	– Metástasis a distancia

Cuadro 2. Clasificación por estadios del cáncer de pulmón de acuerdo al TNM, 7a Edición³¹

	T	N	M
Carcinoma oculto	X	0	0
0	In situ	0	0
IA	1a,b	0	0
IB	2a	0	0
IIA	1a,b	1	0
	2a	1	0
	2b	0	0
IIB	2b	1	0
	3	0	0
IIIA	1,2	2	0
	3	1,2	0
	4	1,0	0
IIIB	4	2	0
	Todos	3	0
IV	Todos	Todos	1a,b

Para el tratamiento del cáncer de pulmón, cobra importancia la diferenciación entre cáncer de pulmón de células pequeñas del cáncer de pulmón de células no pequeñas y luego, la diferenciación de los diferentes tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas cobra importancia debido al efecto y autorización de uso de ciertos quimioterapéuticos y terapias dirigidas específicamente. Es por ello que se exige la confirmación histológica y en caso de no poder hacer esta confirmación por biopsia será entonces adecuada la citología. La broncoscopia permite la confirmación del primario con una sensibilidad del 88% central y del 78% para tumores periféricos⁴ y puede brindar información para la clasificación del tumor (T-Staging) así como para la toma de citologías de nódulos sospechosos. Así también pueden ser necesarias las punciones transtoracales, dirigidas por ultrasonido, por rayos-x o por tomografía computarizada. En ocasiones serán necesarios el ultrasonido endobronquial y esofágico para confirmar el diagnóstico. Estos últimos, pueden ser ideales para la clasificación de los nódulos mediastínicos. Se recomienda en lo posible, para casos de alto riesgo, anteponer la biopsia pulmonar a la biopsia de las metástasis.

Diagnóstico por diseminación

Para el cáncer de pulmón de células pequeñas como no pequeñas se aplicará la clasificación internacional y sus estadios (TNM de acuerdo a la 7. Edición 2009)³¹ como se muestra en el Cuadro 1 y 2. Para el cáncer de pulmón de células pequeñas se hará una diferenciación entre enfermedad limitada (enfermedad restringida a una mitad del tórax) y enfermedad diseminada (enfermedad que sobrepasa la primera mitad del tórax).⁷

Descripción de T

Para la evaluación de la descripción de T, cobra relevancia importante la tomografía computarizada con medio de contraste. En algunas situaciones, la tomografía por resonancia magnética puede agregar información para aclarar la infiltración de estructuras torácicas.⁸ En el tumor tipo Pancoast, la tomografía por resonancia magnética brinda información respecto de la infiltración vascular y canal nervioso así como para la planificación de medidas quirúrgicas.

Descripción de N

La tomografía computarizada con medio de contraste brinda para la clasificación de los nódulos mediastínicos una sensibilidad entre 50 y 65% y una especificidad entre 75 y 85%⁸ y es así insuficiente como único estudio para la clasificación de nódulos mediastínicos en pacientes sin metástasis. La tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía combinada (PET-CT) es el método específico no invasivo por elección para la clasificación mediastinal de N con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 85%,⁸ aun así no es perfecta. Si los nódulos alcanzan tamaños mayores a 1 cm aumenta la sensibilidad del PET o PET-CT al 100% con una especificidad del 88%.⁹ Los nódulos mediastínicos PET positivos deben ser confirmados por biopsia en el caso de terapia curativa. En ese sentido dependiendo de la estación nodular se realizan; una mediastinoscopia (y así linfadenectomía mediastinal con asistencia de video -VATS), una aspiración nodular con aguja fina mediante ultrasonido endobronquial (TBNA) y esofageal (TENA).¹⁰ A través de PET y PET-CT se pueden alcanzar los objetivos de confirmación por biopsia de los nódulos.

Descripción de M

Las metástasis a distancia se clasifican fuera de las terapias curativas. Los sitios más comunes de las metástasis a distancia son el cerebro, hígado, hueso, pulmón y glándulas suprarrenales. Para la detección de las metástasis se aconseja:

- Tomografía computarizada de cráneo o por resonancia magnética con medio de contraste
- Sintigrafía de hueso
- Ultrasonido
- Tomografía computarizada o por resonancia magnética del hígado y suprarrenales
- Tomografía por emisión de positrones PET o PET-CT

En general se renuncia a una potencial terapia curativa cuando las metástasis a distancia se confirman por biopsia o son valoradas radiologicamente o por clínica como tales.⁹⁻¹¹

Diagnóstico funcional

La valoración inicial de la función pulmonal se realiza centrados en los riesgos de las medidas terapéuticas subsiguientes, así como en la calidad de vida que se desea alcanzar. Igualmente se deben tomar en consideración la comorbilidad cardiovascular tanto como la limitación importante de la función hepática y renal. Para la valoración del posible tratamiento quirúrgico se tomarán en cuenta recomendaciones detalladas.¹² Así un paciente con un valor de volumen expiratorio forzado (FEV-1) mayor del 80% del valor deseado (FEV-1 >80% del valor deseado) o mayor de 2 litros junto a una capacidad de difusión con más del 80% del valor deseado puede

someterse a una neumectomía sin necesidad de mayores estudios. Si uno de los dos valores es menor del 80% del valor deseado, entonces debe continuarse la valoración del pulmón mediante espiroergometría. Si encontramos con este estudio una captación máxima de oxígeno mayor del 75% del valor deseado o un valor mayor de 20 ml/min/kg, el paciente sigue siendo apto para neumectomía.

Si encontramos una captación máxima de oxígeno menor del 40% del valor deseado o menos de 10 ml/min/kg, la cirugía en este paciente estará contraindicada. Si por el contrario la captación máxima de oxígeno se encuentran entre los valores límites, se medirá entonces el valor postoperatorio de FEV-1, basados en la perfusión y ventilación por estudio sintigráfico, así como en los valores de FEV-1, la capacidad de difusión (DCO) y de acuerdo a la cirugía indicada. Si el resultado de esta medición de valores sobrepasa el 40% del valor deseado se podrá continuar con la cirugía. Si los valores se mantienen abajo del 40% del valor deseado, la cirugía estará contraindicada. Si uno de los valores se encuentra arriba del 40% y otro por abajo del 4% entonces el valor se orientará de acuerdo a la captación máxima de oxígeno calculada en el postoperatorio (así, valores del 35% del valor deseado ó 10 ml/min/kg representan los límites para indicación de cirugía).

Aspectos especiales en el diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas

El diagnóstico del carcinoma de pulmón de células pequeñas exige paralelamente a la anamnesis, el estado general y laboratorio de rutina, una tomografía de tórax y abdomen (cuando menos hígado y suprarrenales), una sintigrafía de hueso y tomografía de cráneo con medio de contraste y finalmente resonancia magnética de cráneo. El estudio con PET no está recomendado como estudio regular.⁷ El PET y el PET-CT tienen el potencial de detallar el estadio específico del tumor en determinado grupo de pacientes. En caso de metástasis a distancia puede evitar tratamientos consecutivos innecesarios y en caso de exclusión de metástasis a distancia, puede brindar la posibilidad de una radioquimioterapia. La valoración de PET/PET-CT en el cáncer de pulmón de células pequeñas podrá actualizarse con nuevos lineamientos.

TRATAMIENTO

La cirugía y la radioterapia son las alternativas de tratamiento locales. Para la terapia sistémica se indica quimioterapia convencional y en continuo aumento las terapias dirigidas, esto quiere decir, influyendo y alterando las estructuras tumorales a un nivel molecular. La quimioterapia será – mientras el estado general del paciente lo permita- una politerapia. El tratamiento del carcinoma de pulmón es frecuentemente multimodal. La radioterapia y quimioterapia pueden aplicarse simultáneamente. La radioterapia o quimioterapia o radioquimioterapia pueden aplicarse previa cirugía (neoadyuvante) o posterior a la cirugía (adyuvante).

En el caso de cáncer de pulmón con histología mixta, mostrando características del tumor con células pequeñas y células no pequeñas, se tratará como si fuera cáncer de pulmón de células pequeñas.¹³ Los grados de evidencia de la calidad del tratamiento respecto de las recomendaciones internacionales de acuerdo a los lineamientos del Colegio Norteamericano de Cirugía Torácica (si-

glas en inglés ACCP) para el año 2007 son los siguientes: Evidencia grado A (alta), B (medianamente), C (pequeña o casi nula).¹³

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Estadios I y II: El carcinoma de pulmón de células no pequeñas, se presenta en un 25 a 30% en estadios tempranos.¹⁴ La terapia de elección es la resección en aquellos pacientes sin contraindicaciones quirúrgicas (A). El procedimiento quirúrgico-tumoral se basará en la lobectomía, bilobectomía (2 lóbulos pulmonares contiguos) o la neumectomía con linfadenectomía mediastinal sistémica. Después de resección completa y en estadio II, se recomienda quimioterapia adyuvante a base de platino (A); en estadio I, no se recomienda en forma general. La radioterapia adyuvante no se recomienda tras resección completa y en caso de inoperabilidad en estadios I y II, se recomienda con intención curativa (B).¹⁴

Estadio IIIA: 15 a 20% del carcinoma de pulmón de células no pequeñas se encuentran en este estadio¹ que incluye el estado T3N1M0 del carcinoma de pulmón de células no pequeñas. Estos tumores serán operados (como estadios I y II NSCLC) siempre y cuando no exista contraindicación para cirugía. Tras la cirugía se recomienda quimioterapia adyuvante.¹⁵ Además hay tumores en estadio IIIA que aún mostrando una situación N2 pertenecen al estadio IIIA (10% del cáncer de pulmón de células no pequeñas) pero se encuentran en la frontera entre operabilidad y no operabilidad (estadio IIIB). Este es un grupo no homogéneo que va desde la inesperada situación N2 (histología pre-operativa) del tumor hasta la inesperada confirmación N2 (intra-operativa) en forma aislada o con la presentación de múltiples nódulos hasta la enfermedad de Bulky (paquete nodular abundante) que alcanzan el mediastino. En caso de identificar una situación N2 en forma intraoperativa, se recomienda continuar con la cirugía y linfadenectomía sistemática de todos los nódulos (C). En caso de confirmación de una situación N2 intra o post-operativa y buen estado general del paciente, se recomienda quimioterapia adyuvante a base de platino (A) y discutir el tratamiento con radioterapia (C). En caso de confirmación (pre-operativa) de una situación N2 y sin presencia de enfermedad de Bulky, se recomienda discutir el tratamiento en forma particular e interdisciplinariamente (C). En estos pacientes así como en pacientes con enfermedad de Bulky (situación N2), se recomienda la radioquimioterapia a base de platino (B), que podrá realizarse simultáneamente en pacientes en buen estado general.

Estadio IIIB: del 10 al 15% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se encuentran en estadio IIIB al momento del diagnóstico.¹⁶ Este estadio es del dominio de la radioquimioterapia. De acuerdo a la nueva clasificación TNM,³¹ aquellos pacientes que presentan un derrame pericárdico o pleural maligno, serán tratados en forma paliativa (igual que el estadio IV). En aquellos casos donde el estadio IIIB está determinado por metástasis en el mismo lóbulo y no existe una situación N2, deberá considerarse el tratamiento quirúrgico (C). En el resto de los casos donde el estadio IIIB entre otros está confirmado por una situación N3 (sin derrames malignos; pericárdico o pleural), se recomienda la radioquimioterapia a base de platino como terapia de primera elección (A) y en pacientes en buen estado general deberá considerarse la

terapia simultánea a la terapia consecutiva. En el caso de pacientes en mal estado general o pérdida de peso >10% deberá discutirse la radioquimioterapia consecutiva. En el resto de los casos que presentan síntomas tumorales, se recomienda radioterapia paliativa.

Estadio IV: en 40 a 50% de los pacientes en quienes se diagnostica un cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio IV, se recomienda tratamiento paliativo.¹⁶ El éxito de la quimioterapia dependerá de la elección del paciente. El estado general deberá valorarse con ayuda del índice de Karnofsky/ECOG, siendo ECOG la escala de evaluación del estado general (Eastern Cooperative Oncology Group), así como la edad del paciente y comorbilidad son factores determinantes.

La piedra angular de la terapia paliativa en el cáncer de pulmón de células no pequeñas ha sido la demostración de la efectividad de la quimioterapia a base de platino en comparación con la terapia de soporte (sobrevida media de 3.6 versus 6.5 meses).¹⁸ La combinación de platino con medicamentos modernos (Taxanen, Gemcitabin, Vinorelbín) permite alcanzar una supervivencia media de diez meses. La quimioterapia actúa no solamente alargando la vida sino también, en la mayoría de los pacientes, aliviando los síntomas tumorales. En aquellos pacientes en buen estado general se recomienda una terapia combinada con 2 sustancias (en general platino) (A).

En pacientes entre los 70 y los 80 años, se recomienda la monoterapia (A) y en pacientes mayores de los 80 años se recomienda individualizar el tratamiento (C). Actualmente existe un aumento en las terapias individualizadas del cáncer de pulmón de células no pequeñas, entre ellas ha sido aceptada la terapia con Bevacizumab (anticuerpo monoclonal contra los factores de crecimiento vascular o VEGF) en combinación con quimioterapia y el quimioterapéutico Pemetrexed, como tratamientos de primera elección en el cáncer de pulmón de células no pequeñas siempre y cuando no sea del tipo de células epiteliales planas. Ambas sustancias han elevado la supervivencia media de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (excluyendo al carcinoma epitelial de células planas) en estadios IIIB/IV por arriba de los 12 meses.^{19,20}

Otros factores como la expresión de receptores del factor de crecimiento endotelial (EGFR), así como estructuras relacionadas con la carcinogénesis y expresión de factores de resistencia a la quimioterapia (ERCC-1), tendrán un papel importante en la indicación de tratamientos.

Para las terapias de segunda y tercera línea en todos los tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas han sido aceptados el quimioterapéutico Docetaxel y el inhibidor de los receptores de la tirosinocinasa Erlotinib. El Pemetrexed ha sido aceptado como terapia de segunda línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, excluyendo el tipo celular epitelial plano. El inhibidor de los receptores de la tirosinocinasa Gefitinib, como terapia en todas las líneas para cáncer de pulmón de células no pequeñas que presentan mutación activa en el receptor de los factores de crecimiento endotelial (EGF-R).²¹⁻²⁸

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Estadio I-III: en este estadio está indicada la combinación de quimioterapia a base de platino y radioterapia (A). Siempre que el

estado general del paciente lo permita y se ha confirmado el estadio de enfermedad limitada (LD) se indica la radioquimioterapia simultánea y una radiación acelerada e hiperfraccionada.⁷ En presencia de derrame pleural o pericárdico malignos se tratará como en el estadio IV. En el estadio I (T1N0, T2N0, estadio 1A-1B) debe discutirse el tratamiento quirúrgico y quimioterapia adyuvante (C).

Estadio IV: en este estadio se encuentran del 60 al 70% de los pacientes al momento del diagnóstico.⁷ La quimioterapia paliativa implicará 4 a 6 ciclos a base de medicamentos con platino (B). Etoposid e Irinotecan como combinación están indicados, de lo contrario Carboplatino y Cisplatino. Si se logra una remisión extratorácica completa se debe considerar la radioterapia de consolidación. En caso de enfermedad refractaria, o sea progresión de la enfermedad antes de tres meses de haber terminado la terapia inicial completa, y dependiendo del buen estado del paciente, puede considerarse un nuevo ciclo con quimioterapia (B).⁷ En caso de respuesta considerable al primer protocolo de tratamiento y tras intervalos largos libres de reincidencia, podrá repetirse el primer protocolo de tratamiento. Como terapias de segunda línea están aceptados el Topotecan y en forma alternativa protocolos a base de Antraciclinas.²⁹⁻³⁰

Radioterapia craneal profiláctica

Todos los pacientes que alcanzaron una remisión completa o que han sido operados en forma curativa tras un estadio I, deberán recibir una radioterapia craneal profiláctica. (B, C).⁷ Actualmente hay indicios de un grupo grande de pacientes, incluso aquellos con solo remisión parcial, de mejoría después de la radiación craneal profiláctica.²¹

Efectos adversos de la quimioterapia

La inmunosupresión medular bajo terapias quimioterapéuticas en el cáncer de pulmón, es la causa más frecuente de efectos adversos. Para contrarrestar el efecto tóxico se recomiendan factores de crecimiento, transfusión de glóbulos rojos o trombocitos concentrados, a veces es necesario reducir la dosis de medicamento o en última instancia cesar la terapia. La presencia de náuseas y vómitos bajo quimioterapéuticos deberá ser tratada con una terapia suficiente con antieméticos previo a la quimioterapia. En todo caso habrá que observar los efectos nefrotóxicos (por ej. Cisplatino), neurotóxicos (por ej. Taxanen) y cardiotoxicidad (por ej. Vinorelbin, Taxanen) de las diferentes sustancias. La caída del pelo es un efecto reversible. Las terapias con Cisplatino deberán ser acompañadas con infusiones y dosis de electrolitos. Taxane deberá ser acompañada con una terapia profiláctica contra reacciones alérgicas. La utilización de Pemetrexed debe acompañarse con la substitución de ácido fólico y vitamina B-12.

Tratamientos opcionales; siguiendo conductas conservadoras paliativas, se recomienda la cirugía y radioterapia para tratar problemas tumorales secundarios locales. Por ejemplo, la radioterapia para contrarrestar el dolor tumoral. La radioterapia o cirugía de metástasis cerebrales o la resección quirúrgica paliativa de tumores en estados altamente infecciosos. La estenosis endobronquial podrá tratarse con endoscopia intervencionista, así como radioterapia transcutánea y radioterapia reducida endoluminal (after loading). Otras alternativas son la pleurodesis o pericardiodesis.

Pronóstico

La sobrevida a los 5 años del cáncer de pulmón se mantiene cerca del 15% y es estrechamente dependiente del estadio. Para el cáncer de pulmón de células no pequeñas observamos que el pronóstico dependerá de los diferentes estadios y del tratamiento (Cuadro 3). Para el cáncer de pulmón de células pequeñas donde el pronóstico sin tratamiento alcanza desde semanas a algunos meses. La sobrevida media alcanzará bajo tratamiento en la enfermedad limitada (LD) entre 16 a 22 meses y en el caso de enfermedad diseminada (ED) cerca de los 10 meses,⁷ como se resume en el Cuadro 3 y la Figuras 1 y 2.

Cuadro 3. Pronóstico del cáncer de pulmón de células no pequeñas*

	Estadio clínico		Estadio patológico	
	Sobrevida a los 5 años	Sobrevida media	Sobrevida a los 5 años	Sobrevida media
IA	50 %	60 meses	73 %	119 meses
IB	40 %	37 meses	54 %	70 meses
IIA	24 %	38 meses	48 %	54 meses
IIB	25 %	18 meses	38 %	33 meses
IIIA	18 %	14 meses	25 %	23 meses
IIIB	8 %	10 meses	19 %	16 meses
IV	2 %	6 meses	21 %	18 meses

*Estadio clínico (pre-operativo) y patológico (post-operativo) Goldstraw P.²⁵

Figura 1. Pronóstico adaptado a los estadios según TNM. Sobrevida a los 5 años.

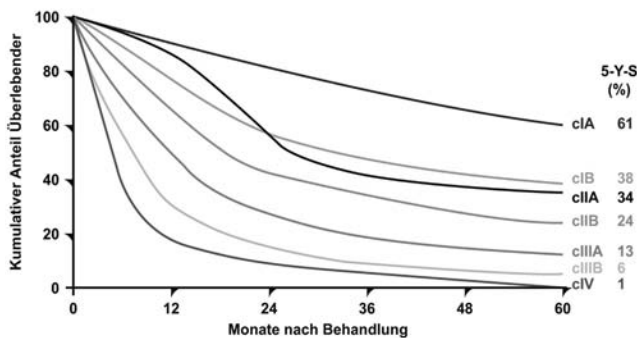
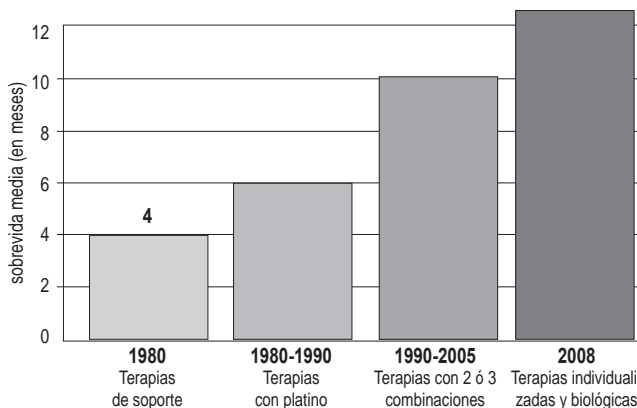


Figura 2. Sobrevida media en el tratamiento quimioterapéutico contra el NSCLC



Diagnóstico temprano – Screening

Actualmente no se recomiendan estudios en forma preventiva. Varios estudios han mostrado que el uso repetitivo de tomografía computarizada a bajas dosis, puede permitir el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón y así mejorar el pronóstico. Pero aún se investiga si cabe la posibilidad de que mediante dichas tomografías a dosis bajas también se pueda realizar la clasificación del tumor y que realmente se pueda reducir la mortalidad por cáncer de pulmón.

Todos aquellos pacientes con alto riesgo de padecer cáncer o con sospechas de padecer de cáncer de pulmón deberán realizarse una tomografía computarizada y broncoscopia.²²⁻²⁴

Prevención

Cabe destacar que todas las medidas que conlleven a la reducción del consumo de tabaco, reducen la cantidad de nuevos casos diagnosticados con cáncer de pulmón.³

REFERENCIAS

1. Branbilla E, Lantuejoul S. Pathology and immunohistochemistry of lung cancer. *Eur Resp Monogr* 2009;44:15-35.
2. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S. Cancer in Germany 2003-2004. Incidence and Trends. In: Robert Koch Institute; Contributions to Federal Health Reporting. Berlin: Mercedes Druck, 2008.
3. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:29-55.
4. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:131-48.
5. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111: 1710-17.
6. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Berlin, Heidelberg, New York. Springer 2002.
7. Simon GR, Turrisi A. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:324-39.
8. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F. Noninvasive staging of non small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:178-201.
9. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, Chan JK, Owens DK. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non small cell lung cancer; a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879-89.
10. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:202-20.
11. Spiro SG, Gould MK, Colice GI. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:149-60.
12. Thomas M, Gatzemeier U, Georg R. Recommendations on the diagnoses of bronchial carcinoma. *German Pneumology Society. Pneumologie* 2000;54:361-71.
13. McCrory DC, Lewis SZ, Heitzer J, Colice G, Alberts WM. Methodology for lung cancer evidence review and guideline development: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132: 23-28.
14. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment on non small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:234-42.
15. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW. Treatment on non small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:243-65.
16. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA. Treatment on non small cell lung cancer stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:266-76.
17. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE. Treatment on non small cell lung cancer stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:277-89.
18. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:226-43.
19. Sandler A, Gray R, Perry MC. Paclitaxel-Carboplatin alone or with bevacizumab for non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
20. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
21. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G. Prophylactic cranial irradiation in extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.
22. Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, Jett JR. Screening for lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:69-77.
23. Hammerschmidt S. Early diagnosis of lung cancer: where do we stand?. *MMW Fortschr Med* 2006;148:28,30-21.
24. Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD00 1991
25. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K. The IASLC lung cancer Staging Project: proposal for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.
26. Mok TS, Wu YI, Thongprasert S. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
27. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C. Maintenance pemetrexed plus best supported care vs placebo plus best supportive care for non small cell lung cancer: a randomized, double blind phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-40.
28. Stinchcombe TE, West HL. Maintenance therapy in non small cell lung cancer. *Lancet* 2009; 374:1398-1400.
29. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA. Topotecan vs cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:658-67.
30. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral Topotecan in patients with relapsed small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24: 5441-7.
31. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136: 260-271.

SUMMARY. Background: Much progress has been made in the treatment of lung cancer in the last ten years (adjuvant chemotherapy, targeted therapy, individualized therapy). Nonetheless, lung cancer is still the leading cause of death due to cancer and thus remains a major medical, scientific, and social problem. **Source:** Review is based on national and international recommendations and selected articles from the literature. **Development:** Cigarette smoking is the major pathogenic factor for lung cancer. Lung cancer can be divided into two major types that differ in their biological behavior, small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. Surgery for non-small cell lung cancer with curative intent is possible up to stage IIIA, while stage IIIB is the domain of radiotherapy. Surgery for small cell lung cancer with curative intent is possible for rare cases in early stages (T1N0 and T2N0, stage IA and IB). As long as small cell lung cancer is restricted to one side of the chest, simultaneous radiation therapy and chemotherapy are indicated. If a malignant pleural effusion or distant metastases are present, both lung cancers are treated palliatively with platinum –based chemotherapy. **Conclusion.** Whenever possible, the diagnosis should be confirmed by biopsy, the extent of disease should be documented in detail (international TNM classification/staging), and the patient's functional level should be assessed with a view toward treatment planning.

Key words: lung cancer, diagnosis, treatment, targeted therapy, cigarette smoking.