FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

UNIVERSIDAD DE CHILE

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 1:
RESPIRATORIO

Tema 1.11:
CÁNCER PULMONAR

Alvaro Undurraga / Rodrigo Gil

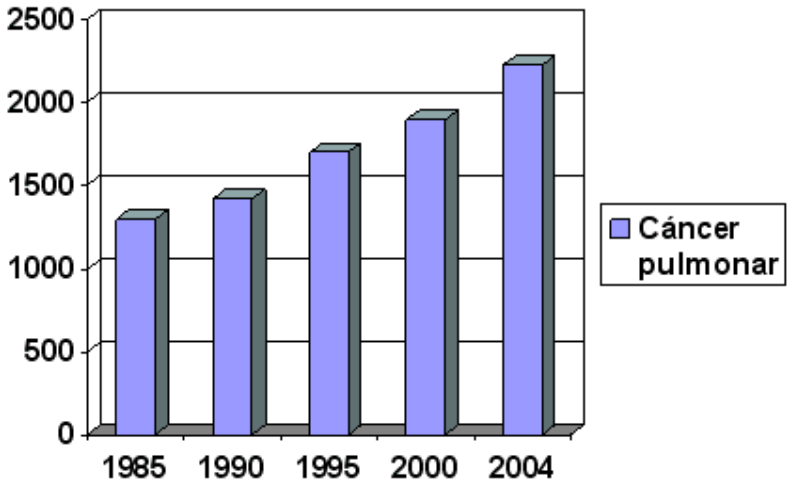
auladigital

Medichi
Red de aprendizaje digital

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer pulmonar es la segunda causa de muerte por cáncer en Chile, inmediatamente después del cáncer gástrico. Actualmente mueren algo más de 2000 personas por esta enfermedad. El grupo etario más afectado es el de 65 a 79 años, pero en el grupo de 45 a 64 años el año 2004 murieron en Chile 695 personas.

Cáncer Pulmonar en Chile

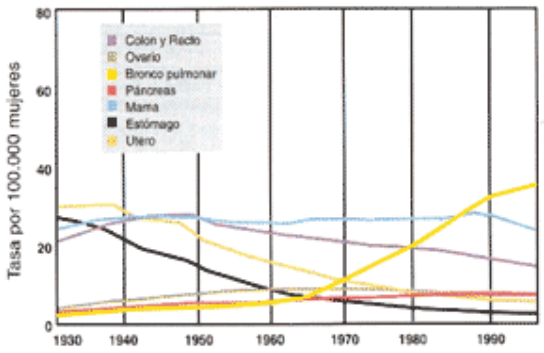


**Minsal, 2004*

En EE.UU, el cáncer pulmonar es el de mayor mortalidad, tanto en hombres como en mujeres. Las curvas de mortalidad son muy impresionantes, y justifica que por los años 90 se hablaba de la epidemia de cáncer pulmonar. Desde los años noventa en adelante se quiebra la curva en estricta relación con lo que ocurrió con la prevalencia del hábito de fumar desde esos años.

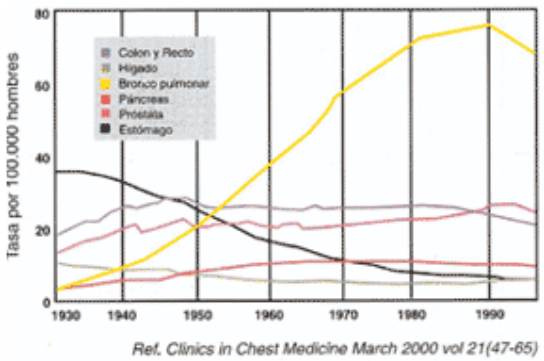
Cáncer Pulmonar en EE.UU.

Sexo Femenino



Ref. Clinics in Chest Med. Vol 21(47-65) 2000

Sexo Masculino



Ref. Clinics in Chest Medicine March 2000 vol 21(47-65)

Se sabe que alrededor de un 90% de los cánceres pulmonares son producto del hábito tabáquico, por lo que esta enfermedad es altamente prevenible, y muy poco frecuente en no fumadores. Cada vez se conoce más de la base genética de esta enfermedad Se sabe de alrededor de 20

alteraciones genéticas en células de cáncer pulmonar que afectan oncogenes dominantes y supresores.

También hay evidencias de mayor riesgo de cáncer en los fumadores pasivos. Quienes dejan de fumar reducen su riesgo, aunque este puede mantenerse más alto que el de los no fumadores por muchos años o de por vida, según la cantidad de cigarrillos fumados.

Otros factores de riesgo de cáncer pulmonar son la exposición al asbesto, y al arsénico. También se ha culpado al radón, gas perteneciente a la contaminación intradomiciliaria de determinadas construcciones.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En un 10 % de los casos el cáncer pulmonar es un hallazgo **radiológico en un asintomático.** Sin embargo **la manifestación más frecuente es la tos**, o el cambio en el patrón de la tos de un tosedor crónico. La tos suele ser un síntoma de invasión de la vía aérea por el tumor al igual que la hemoptisis, la disnea y la neumonía. **La hemoptisis**, que siempre es un signo mayor en patología respiratoria hasta que no se demuestre lo contrario, es generalmente mínima o moderada. **La disnea** puede presentarse por compromiso de la vía aérea principal y en casos avanzados por linfangitis carcinomatosa. También el **derrame pleural masivo,** de relativa frecuencia en la enfermedad puede ser causa de disnea. Sobre la neumonía es importante considerar un hecho de gran trascendencia. Un cáncer alojado en una vía aérea de cierto calibre puede condicionar una obstrucción y ser la causa de una infección de secreciones que no drenan y **de una neumonía**. Es por ello que un fumador debe darse de alta de una neumonía cuando tengamos certeza que su radiografía de tórax se limpió y que detrás de la neumonía no había un cáncer.

En un porcentaje más pequeño de casos el cáncer puede manifestarse por **manifestaciones extrapulmonares intratorácicas** como por ejemplo en la pleura como lo mencionamos, **compromiso de pared torácica**, invasión o **compresión vascular** como en el síndrome de vena cava superior, que se produce por obstrucción del flujo de sangre en la vena cava superior que produce edema, cianosis y distensión venosa en cuello y cara (distribución en esclavina).

El síndrome de Claude-Bernard-Horner: miosis, ptosis, enoftalmo y anhidrosis de la hemicara. Se produce por tumor del ápice del lóbulo superior que compromete ganglio simpático ipsilateral.y el Tumor de Pancoast: dolor neuropático de hombro con irradiación hacia el brazo, debido a tumor del ápice del lóbulo superior que compromete los nervios 8° cervical y 1° y 2° torácicos. Muchas veces el tumor de Pancoast coexiste con el síndrome de Horner.

Invasión mediastínica como disfonía por compromiso del nervio laríngeo recurrente, por parálisis diafragmática y disnea por compromiso del nervio frénico, compromiso pericárdico y taponamiento cardíaco y disfagia por compromiso compresivo del esófago por ganglios mediastínicos.

Algunas series reportan hasta en un **30% de los casos síntomas derivados de metástasis extratorácicas.** Son relativamente frecuentes las adenopatías cervicales y supraclaviculares. Pueden encontrarse por simple palpación, son de fácil biopsia, y el resultado de ella puede confirmar el diagnóstico de cáncer pulmonar y su etapa

El cáncer pulmonar puede dar metástasis a cualquier parte del organismo pero los sitios más frecuentes fuera del tórax son cerebro, huesos, hígado y suprarrenales que son los lugares blanco que deben explorarse cuando se busca metástasis.

Dolor y fracturas por metástasis óseas se encuentran y también secuelas neurológicas por metástasis cerebrales**.**

En un 10 % de los casos puede presentarse **manifestaciones extratorácicas no metatásicas, el llamado síndrome para neoplásico**, Pueden ser el primer síntoma de presentación de un cáncer pulmonar o de su recidiva. Desaparecen generalmente con la extirpación del tumor primario y no necesariamente indican enfermedad metastásica. Las más frecuentes son la anorexia, pérdida de peso y el hipocratismo digital y la osteoartropatía hipertrófica. También la anemia, la hipercalcemia e hipofosfatemia por producción tumoral de hormona paratiroídea.

La hiponatremia por secreción inapropiada de hormona antidiurética, la hipokalemia y el síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) Son más raros e importantes pues pueden dejar daño irreversible El más frecuente es el Síndrome miasténico de Eaton-Lambert: forma de miopatía sistémica con compromiso predominante de la musculatura del tronco y proximal de extremidades (cinturas escapular y pélvica).

Linfangitis carcinomatosa

Consiste en la infiltración de los linfáticos pulmonares por células tumorales. Produce disnea, tos y manifestaciones sistémicas de enfermedad avanzada. Si bien se puede plantear en la radiografía de tórax, la tomografía axial computarizada de tórax (TAC) es más sensible y específica en su diagnóstico. No sólo se produce por cáncer pulmonar sino también por el de mama, próstata, estómago y páncreas.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

El cáncer pulmonar se divide en dos grupos, lo que facilita su manejo y orienta a las opciones de tratamiento

1.- Cáncer de células no pequeñas (75 a 80%)

a.- Carcinoma escamoso: es el tipo histológico más frecuente.(± 35%) Se presenta, generalmente, como un nódulo o una masa pulmonar, central o sea próximo a los grandes bronquios, que puede cavitarse y parecer un absceso pulmonar. Al diagnóstico más del 50% de los casos no tienen extensión extratorácica

b.- Adenocarcinoma: En muchos países es el más frecuente. Aunque generalmente lo está, puede no estar relacionado con el hábito tabáquico y desarrollarse en relación a zonas de fibrosis o cicatrices pulmonares. Generalmente es un tumor periférico y puede dar metátasis precoces

Carcinoma de células alveolares (bronquiolo-alveolar): Es una variedad del anterior y es menos frecuente que los anteriores. Se desarrolla dentro de los espacios alveolares, simulando una neumonia. Produce expectoración abundante (broncorrea).

c.- Carcinoma de células grandes. Constituye no más del 10% de los canceres de este grupo. Es generalmente periférico

2.- Cáncer de células pequeñas (20 a 25%)

Estos son tumores centrales, que metastizan ampliamente los ganglios mediastínicos. Habitualmente está diseminado al momento del diagnóstico, dando frecuentemente metástasis a los sitios donde metastatiza con mayor frecuencia el cáncer broncógeno en general. Sólo muy excepcionalmente son resecables quirúrgicamente salvo cuando excepcionalmente estos tumores se detectan muy inicialmente. Sin embargo generalmente son sensibles a la quimioterapia y radioterapia, aunque rara vez en forma curativa.

Procedimientos diagnósticos

1.- **Radiografía de tórax póstero anterior y lateral**: permite localizar la lesión, sospechar compromiso pleural, mediastínico y costal. Por ser un estudio de baja sensibilidad en el estudio de cáncer pulmonar, su resultado puede ser normal.
2.- **TAC de tórax con contrate**: tiene mayor sensibilidad y especificidad que la radiografía en la evaluación del tumor y de las metástasis. Es indispensable en la evaluación del compromiso ganglionar mediastínico. Permite localizar la lesión para hacer biopsias y para planificar la resección quirúrgica. También permite sospechar compromiso de pared costal, hígado y suprarrenales (por lo que se recomienda que el TAC de tórax incluya al hígado y a las glándulas suprarrenales).
3.- **Cintigrama óseo**: permite sospechar y localizar eventuales metástasis óseas por lo que se considera necesario en la evaluación inicial del cáncer pulmonar y está especialmente indicado en presencia de dolor óseo, fractura en hueso patológico, hipercalcemia y aumento de fosfatasas alcalinas.
4.- **TAC de cerebro**: permite sospechar y localizar eventuales metástasis cerebrales. Se considera necesario también en la evaluación inicial de estos pacientes y está especialmente indicada en presencia de signos neurológicos focales, cefalea, vómitos o alteración de conciencia.
5.- **Resonancia Nuclear Magnética de cerebro**: Tiene mayor sensibilidad que el TAC lo cual permite, especialmente en adenocarcinoma, pesquisar metástasis pequeñas que el TAC no detecta
6.- **Fibrobroncoscopía (FBC)**: este procedimiento consiste en la introducción de un tubo flexible en el árbol bronquial que permite tomar muestras para estudio de citología y biopsias. Por esto la FBC confirma la presencia de cáncer, permite el estudio histológico y colabora en la etapificación.
7.- **Tomografía de emisión de positrones (PET)**: Este examen está disponible en pocos centros en nuestro país. Se administra glucosa marcada que se acumula en los lugares de gran reproducción celular lo cual se demuestra a través de una cintigrafía de todo el cuerpo pudiendo demostrarse la extensión del tumor y las posibles metástasis Su uso está limitado por su alto costo actual pero debe considerarse que se ahorran otros exámenes como cintigrama óseo y TAC de abdomen aunque no sirve para cerebro. Exige que el tumor sea mayor de 0.6 cm y puede ser negativa en cáncer bronquíolo alveolar.
8.- **Punción pleural**: punción del espacio pleural con aguja fina, con anestesia local, en caso de derrame. Permite tomar citología del líquido pleural, y colaborar a la etapificación del cáncer pulmonar. También puede realizarse biopsia de pleura con aguja de Cope.
9.- **Punción pulmonar con aguja**: procedimiento realizado bajo visión radioscópica o de TAC. Permite tomar muestras para estudio de citología o biopsia, de acuerdo al grosor de la aguja, de la lesión sospechosa. Puede confirmar la presencia de cáncer, su histología y etapificación.

10.- Mediatinoscopía: consiste en la introducción de tubo rígido desde hueco supraesternal entre el esternón y la tráquea lo que permite tomar biopsias de ganglios mediastínicos sospechosos de tener compromiso tumoral. Confirma la presencia de cáncer, su histología y colabora en la etapificación.

11.- Videotoracoscopía: introducción de tubo rígido en el espacio pleural. Permite tomar biopsias de la pleura y del pulmón. Se realiza en caso de derrame pleural cuyo estudio diagnóstico no se aclara con la punción pleural.

12.- Toracotomía: en ocasiones es muy difícil hacer diagnóstico por medios menos invasivos, por lo que existiendo alta sospecha de cáncer, se opera al paciente, confirmando o descartando la presencia de cáncer, definiendo su histología y etapificación y, eventualmente, realizando en el mismo procedimiento la cirugía resectiva. Esta es una situación que puede ser muy inconveniente en caso de irresecabilidad por lo cual deben realizarse todos los esfuerzos para lograr el diagnóstico histológico y la etapificación previo a la eventual cirugía

ETAPIFICACIÓN

Consiste en la caracterización de un cáncer pulmonar de acuerdo a su tamaño, localización y extensión. Se utiliza una diferente clasificación en los tumores de células pequeñas y no células pequeñas. Efectivamente, por las características de velocidad de crecimiento y considerarse la mayoría de las veces diseminado al momento del diagnóstico, en el cáncer de células pequeñas no se usa la etapificación TNM.

La etapificación define el tratamiento a realizar y el pronóstico del paciente.

1.-Cáncer de células pequeñas:

Enfermedad limitada: compromiso de un hemitoráx con o sin ganglios mediastínicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales con o sin derrame pleural ipsilateral.

Enfermedad extendida: compromiso más extenso que la enfermedad limitada

2-Cáncer de células no pequeñas:

Utiliza la nomenclatura TNM (tumor, nódulo, metástasis) en que T corresponde a las características del tumor, N a la de los ganglios y M a la presencia de metástasis a distancia

Extensión del tumor (T)

Tx: Tumor que no puede ser evaluado o tumor demostrado por citología de expectoración, pero no visualizado en fibrobroncoscopía o imágenes.

T0: Sin evidencias de tumor primario

Tis: Tumor in situ

T1: Tumor de ≤ 3cm, completamente rodeado de pulmón, cuyo compromiso bronquial no va más allá de un bronquio lobar. Hoy en día hay un planteamiento que muy posiblemente se acogerá de dividir el T1 en T1a cuando el tumor es ≤ de 2 cm y T1b cuando es > de 2 cm

T2: Tumor con cualquiera de las siguientes características:

- Tamaño >3cm
- Compromiso de bronquio principal pero a > 2 cm de la carina principal
- Compromiso de pleura visceral

- Asociado con atelectasia o neumonía obstructiva que no compromete todo el pulmón.
- También se ha propuesto recientemente dividir el tumor en T2a entre 3 y 5 cm en su diámetro mayor y T2b entre 5 y 7 cm. La nueva proposición los deja en T3

T3: Tumor de cualquier tamaño con las siguientes características:

- Compromiso de bronquio principal a < 2 cm de la carina principal
- Compromiso de pared torácica, diafragma, pericardio, pleura mediatínica
- Asociado con atelectasia o neumonía obstructiva que compromete todo el pulmón

T4: Tumor invasor

- De cualquier tamaño que invade una de las estructuras siguientes: mediastino, grandes vasos, corazón, tráquea. esófago, o cuerpo vertebral.
- Nódulo metastático en el mismo lóbulo del tumor (La nueva clasificación los deja como T3·Sólo quedan como T4 cuando son dos nódulos ipsilaterales en distinto l)
- Derrame pleural o pericárdico maligno (La nueva clasificación los deja como M1)

Ganglios Linfáticos (N)

- **Nx:** No puede evaluarse
- **No:** Sin compromiso metastático ganglionar
- **N1:** Compromiso de ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales
- **N2:** Compromiso de ganglios mediastínicos ipsilaterales o subcarinales
- **N3:** Compromiso de ganglios mediastínicos contralaterales, supraclaviculares o escalenos

Metástasis a distancia (M)

- **Mx:** No puede evaluarse
- **M0:** Sin metástasis a distancia
- **M1:** Con metástasis a distancia

Actualmente se propone dividir M1 en M1a cuando las metástasis son a lóbulos contralaterales o hay compromiso pleural o metastásico y en M1b en caso de metástasis a distancia

El cuadro que se presenta a continuación muestra la etapificación. Las nuevas proposiciones modifican ligeramente las etapas lo cual ya es manejo de especialistas y no están aún universalmente aprobadas.

Tabla 3. Etapificación del cáncer pulmonar según la clasificación TNM

Etapas	TNM
1A	T1 N0 M0
1B	T2 N0 M0
2A	T1 N1 M0
2B	T2 N1 M0 T3 N0 M0
3A	T3 N1 M0 Cualquier T, N2 M0
3B	T4 N0-1-2 M0 Cualquier T, N3 M0
4	Cualquier T, Cualquier N, M1

Etapas TNM y Sobrevida

ETAPA	TNM			%	VIVOS 5 AÑOS
IA	T_1	N_0	M_0	10	67
IB	T_2				57
IIA	T_1	N_1	M_0	13	34
IIB	T_2T_3	N_0	M_0		22-24
IIIA	$T_{1-3}T_3$	N_2N_1	M_0	22	9-13
IIIB	T_4T_{1-4}	N_XN_3	M_0	22	3-7
IV			M_1	32	1

Es muy utilizada la clasificación propuesta por (para todos los canceres propuesta por la *Eastern Cooperative Oncologic Group*

ECOG

Capacidad de desarrollo de actividades	Escala
Normal	0
Fatiga sin disminución significativa en su actividad	1
Fatiga con disminución significativa de actividades de la vida diaria o en cama < 50% de horas diurnas	2
En cama > 50% de horas diurnas	3
Sólo en cama o incapaz de autocuidado	4

TRATAMIENTO

El tipo de tratamiento depende de la histología del cáncer; El cáncer de células pequeñas no es quirúrgico en cambio en el cáncer de no células pequeñas la cirugía es la única opción de curación definitiva, en un porcentaje moderado de casos.

1.- Cáncer de células no pequeñas

Debe estudiarse la operabilidad del cáncer que depende de la extensión y de la suficiencia cardiorrespiratoria y estado general del paciente

- Resección quirúrgica en estadios 1A, 1B, 2A, 2B, y algunos 3
- Radio quimioterapia con intención curativa en 3A avanzados (N2)
- Tratamiento paliativo en el resto

Se aconseja agregar quimioterapia después de la cirugía a los 2A-B y 3

- Quimioterapia más radioterapia. Se utiliza en cánceres localmente avanzados que no pueden operarse pero están en buenas condiciones generales y no hay otras contraindicaciones de quimioterapia. Las quimioterapias se realizan con dos drogas en base a platino. Hay distintos protocolos para el tiempo de la radioterapia. Con esta modalidad de terapia podría alcanzarse más de un 20% de sobrevida a 5 años
- Quimioterapia paliativa en casos etapa IV. Hay evidencias que la quimioterapia es mejor en cuanto a sobrevida y a calidad de vida que el mejor tratamiento de sostén sin quimioterapia. También es necesario que el paciente esté en buenas condiciones generales y no exista contraindicación. Hay diferentes esquemas de terapia todos en base a platino con otra droga

2.- Cáncer de células pequeñas

Este tipo de cáncer pulmonar representa el 20-25% del grupo total de los cánceres pulmonares. Es un cáncer de localización central y en forma característica compromete en forma importante los ganglios mediastínicos, tanto que ocasionalmente es difícil encontrar el tumor primario ante un compromiso masivo por ganglios tumorales mediastínicos. En general se considera que este cáncer está siempre diseminado al momento del diagnóstico y por ello sus posibilidades quirúrgicas son mínimas. Se afirma que si este cáncer no se trata en su variedad limitada o torácica vive 16 semanas desde el diagnóstico y en su forma extendida sólo 4 semanas. Estas cifras cambian a dos años o un año respectivamente cuando se hace quimioterapia y radioterapia.

NÓDULO PULMONAR SOLITARIO (NPS)

Definición: es la opacidad radiológica pulmonar, redondeada, ≤ 3 cm (tamaño máximo varía según diferentes autores), completamente rodeada de pulmón. Su etiología puede ser benigna o maligna (Tabla 4).

Tabla 4. Etiología de Nódulos Pulmonares Solitarios

Benignos	Malignos
– Granulomas infecciosos (tuberculosis, hongos) – Hamartoma – Linfonodos intrapulmonares – Adenomas bronquiales – Infecciones bacterianas – Granulomas no infecciosos (Wegener, nódulo reumatoide)	– Cáncer pulmonar – Metástasis de tumores extra pulmonares – Carcinoide pulmonar

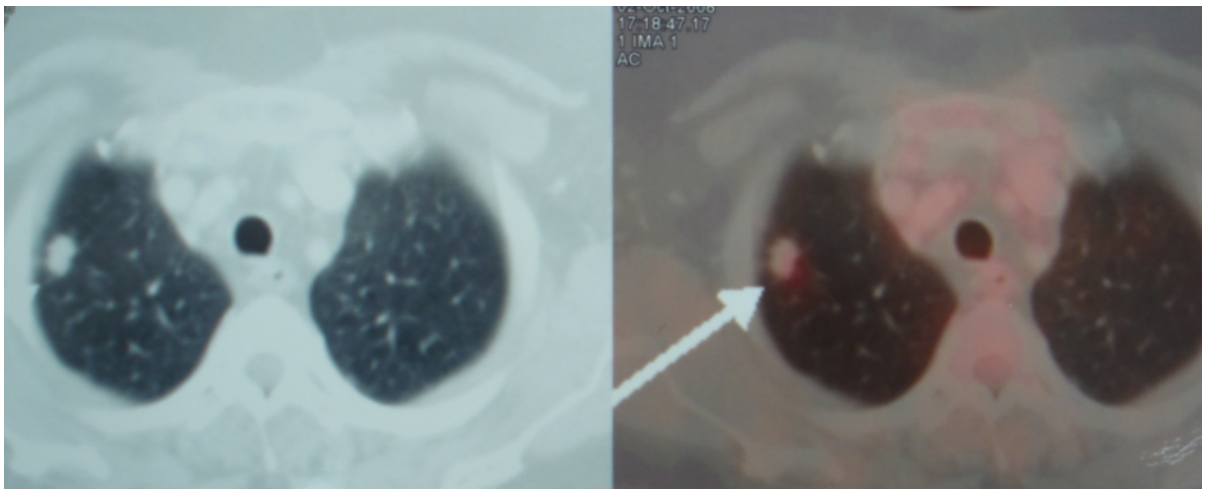
La mayoría de los NPS son benignos, sin embargo las cifras cambian según sea la población estudiada. En un hombre de 55 años, gran fumador con un nódulo pulmonar de aparición reciente debe considerarse cáncer hasta que no se demuestre lo contrario.

Tabla 5. Elementos orientadores de la etiología de un nódulo pulmonar solitario	
Causa benigna	**Causa maligna**
– Paciente no fumador – Nódulo que desaparece, se reduce de tamaño o se mantiene estable por un período de 2 años – Patrón de calcificación benigna: completa, central, o tipo “cabrita” – Grasa intranodular (hamartoma) en la TAC – Bordes lisos y bien definidos – Paciente joven	– Paciente fumador – Nódulo > 2 cm – Crecimiento (aumento de volumen) en el tiempo – Forma irregular con bordes espiculados – Paciente de mayor edad

CONDUCTA

Frente al hallazgo de un NPS es muy útil contar con una radiografía o una TAC de tórax antigua. Si el nódulo no ha cambiado en tamaño ni en apariencia durante un plazo de 2 años es muy improbable que se trate de un cáncer pulmonar. La excepción a esta regla son los carcinomas bronquio alveolares.

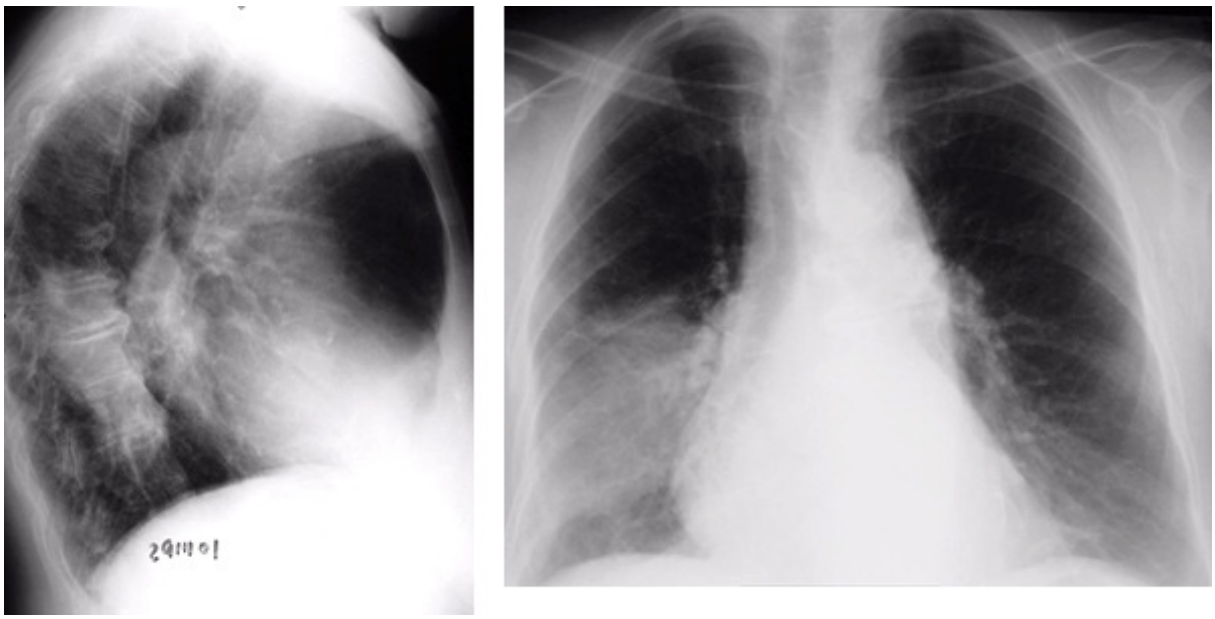
De no contarse con estudios radiológicos antiguos concluyentes, existen dos conductas posibles:
1. Seguimiento radiológico: si la evaluación sugiere baja probabilidad de cáncer
2. Procedimientos diagnósticos: como punción, fibrobroncoscopía o resección quirúrgica, si la evaluación hace probable un cáncer



Paciente mujer de 60 años con historia tabáquica de 60 paquetes año que en Rx de tórax tomada por bronquitis banal se toma Rx de tórax que demuestra un nódulo pulmonar solitario de 2 cm de diámetro. Se aprecia el TAC de tórax y al lado izquierdo el PET. Se opera y fue un adenocarcinoma.

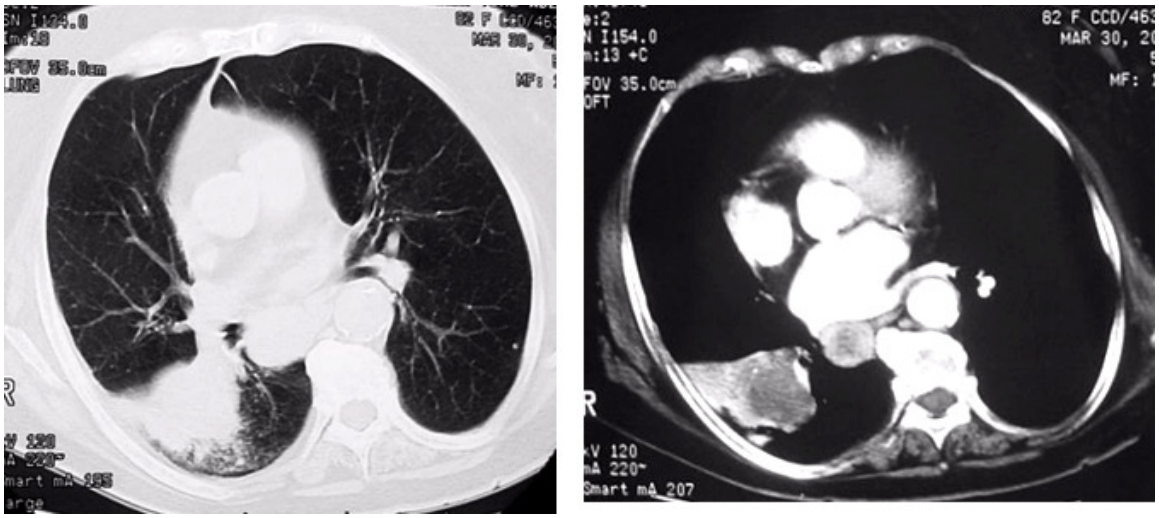
CASO CLINICO

Mujer de 65 años de edad dueña de casa, fumadora activa con historia de 45 paquetes año, tosedora y expectoradora desde hace 20 años. Durante los últimos dos meses nota aumento de la tos, que la despierta de noche, y hace tres días expulsa por primera vez expectoración hemoptoica. Cree haber bajado de peso sin poder precisar el número de kilos perdidos. Al examen la paciente se aprecia en buenas condiciones generales, normotensa. No se encuentran ganglios periféricos y el resto del examen es irrelevante.



Rx Antero posterior y lateral de tórax donde puede apreciarse imagen densa tipo masa en el lóbulo inferior del pulmón derecho.

Se solicito un TAC de torax que puede apreciarse en la imagen siguiente:



TAC de tórax que demuestra masa en LID con adenopatia mediastinica grande

Preguntas sobre el caso:

Pregunta 1: ¿Qué tipo de exámenes les parece necesario para decidir conductas sobre este caso?

1.- **Broncofibroscopía,Función respiratoria,Mediastinoscopía,Cintigrama ósea,TAC de cráneo**
2.- Citología de expectoración
3.- Resonancia nuclear magnética de hígado
4.- TAC de abdomen y pelvis y RNM de suprarrenales
5.- Función hepática y renal completa para evaluar posibilidades de quimioterapia

COMENTARIO: La respuesta correcta es la Nº1. La broncofibroscopia permitirá la posibilidad de biopsia y/o citología del tumor; La función respiratoria es indispensable por la posibilidad quirúrgica. La mediastinoscopía permite saber si hay un ganglio aislado o hay un compromiso masivo del mediastino. El cintigrama óseo y el TAC de cráneo permiten explorar dos sitios predilectos de metástasis

Pregunta 2: Con los datos disponibles ¿En qué etapa TNM podría clasificar provisoriamente a esta paciente?

1.- Etapa IB
2.- **Etapa III A**
3.- Etapa IV
4.- Etapa I A
5.- Etapa I B

COMENTARIO: La paciente tiene una masa pulmonar con compromiso mediastínico aparentemente homolateral y por ello está en la etapa III A

Pregunta 3: ¿Qué localización de metástasis le parecería necesario explorar?

1.- Piel e hígado
2.- Riñon, testículo y tiroides
3.- Cerebro, huesos, suprarenales e hígado
4.- Cerebelo,bazo, páncreas e hígado
5.- Huesos, hipófisis, intestino y piel

COMENTARIO: La respuesta correcta es la 3. El cáncer pulmonar puede dar metástasis a cualquier parte de la economía pero los sitios más frecuentes son los mencionados en la respuesta 3.