

# Cáncer de Pulmón: Actualidad en el diagnóstico. Revisión Bibliográfica.

Dra. Tannia Rivera Rivera \*, Dr. Fernando Cano Pazmiño \*\*, Dr. Fernando Salazar Reinoso \*\*\*.

\* Médico Residente R5 Postgrado de Terapia Intensiva-Neumología

\*\* Jefe Servicio de Neumología.

\*\*\* Médico Neumólogo-Intensivista Adscrito del Servicio de Neumología.

### GENERALIDADES

El Cáncer de Pulmón constituye la primera causa de muerte por cáncer en los hombres de más de 35 años y la 2da causa en las mujeres comprendidas entre las edades de 35 y 74 años, con un pico de incidencia entre los 55 y 65 años. En el momento del diagnóstico, en el 70% de los pacientes la enfermedad está diseminada, afectando a ganglios regionales o presentando metástasis distantes.(1) La tasa de mortalidad de cada edad, tanto para hombres como para mujeres se dobla cada 15 años aproximadamente.(2,3) Una parte importante del aumento del índice de mortalidad está relacionado con el mayor consumo de tabaco.(1)

#### **Factores de riesgo:**

Tabaco, Secuelas de tuberculosis (fibroatelectasias), Amianto, Radiación de bajo nivel, Contaminación atmosférica.

#### **Clasificación de las Neoplasias Malignas Pleuropulmonares. (2)**

#### **Organización Mundial de Salud (OMS)**

- I.- Carcinoma Epidermoide
- II.- Carcinoma de células pequeñas
  - 1.- Fusiforme
  - 2.- Poligonal
  - 3.- Linfocítico
  - 4.- Otros
- III.- Adenocarcinoma.
  - 1.- Broncogénico (con formación de mucina o sin ella)
    - a) Acinoso
    - b) Papilar
  - 2.- Bronquioloalveolar

#### IV.- Carcinoma de células grandes

- 1.- Tumor sólido con mucina
- 2.- Tumor sólido sin mucina
- 3.- Células gigantes
- 4.- Células claras

#### V.- Adenocarcinomas y carcinomas epidermoides combinados.

#### VI.- Tumores carcinoides

#### VII.- Tumores glándulas bronquiales.

- 1.- Cilindromas.
- 2.- Tumores mucoepidermoides.

#### VIII.- Tumores papilares del epitelio de superficie.

#### IX.- Tumores mixtos y carcinosarcomas.

#### X.- Sarcomas.

#### XI.- No clasificados.

#### XII.- Melanomas.

#### **Patogénesis:**

Se desarrolla frecuentemente en los bronquios segmentarios y subsegmentarios en respuesta a ataques repetidos o inflamaciones crónicas.(2)

#### **Signos y síntomas comunes en Cáncer de pulmón**

Síntomas secundarios al crecimiento central o endobronquial del tumor primitivo, tos, hemoptisis, sibilancias y estridor, disnea obstructiva, neumonitis obstructiva (fiebre, tos productiva).

Síntomas secundarios al crecimiento periférico del tumor primitivo, dolor por afectación pleural o de la pared torácica, tos, disnea restrictiva, síndrome de absceso pulmonar por cavitación del tumor.

Síntomas relacionados con la diseminación regional del tumor en el tórax por contigüidad o por metástasis a los ganglios linfáticos regionales, obstrucción traqueal, compresión esofágica con disfagia, parálisis del nervio recurrente laríngeo con afonía, parálisis del nervio frénico con elevación del hemidiafragma y disnea, parálisis del plexo simpático con síndrome de Horner, afectación del nervio vago con disfonía y 1er nervio torácico con dolor cervical y síndrome de Paoliñas, síndrome de vena cava superior

#### **Correspondencias y Separatas:**

Dr. Fernando Cano P.  
Servicio de Neumología  
ION Solca - Guayaquil  
Avda. Pedro Menéndez Gilbert junto a la Atarazana  
Guayaquil - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer



por obstrucción vascular, extensión pericárdica o miocárdica con taponamiento cardiaco resultante, arritmias o fallo cardiaco; obstrucción linfática con derrame pleural, carcinomatosis linfagítica con hipoxemia y disnea. (1-2-3).

***Estadificación del Cáncer de pulmón. Sistema TNM***

Tx	Tumor primario no valorable, o tumor demostrable por células malignas en esputo o lavado bronquial pero no visualizado por imágenes o broncoscopia
To	No evidencia de tumor primario
Ts	Carcinoma in situ
T1	Tumor < 3 cm. de diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia broncoscópica de invasión mas proximal que el bronquio lobar (no principal)
T2	Tumor con algunas de las sgtes características de medida y extensión: >3 cm. De diámetro Involucra el bronquio principal > 2 cm. Distal a la carina Invade la pleura visceral Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar pero no involucra el pulmón entero
T3	Tumor de cualquier tamaño que invaden cualquiera de los sgtes: pared torácica, diafragma, pleura , mediastino, pericardio parietal o tumor en el bronquio principal < 2 cm. distales a la carina pero sin involucrarla o asociada a atelectasias o neumonitis obstructiva del resto del pulmón
T4	Tumor de cualquier tamaño, que invade cualquiera de los sgtes: mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, esófago, cuerpos vertebrales, carina o tumor con derrame pleural maligno o pericardico o con nódulo satélite de el tumor primario lobar ipsilateral de el pulmón
Nx	No se demuestran nódulos linfáticos regionales
No	No nódulos linfáticos metastásicos
N1	Metástasis ipsilateral peribronquial y/o nódulo linfático hiliar ipsilateral y nódulos intrapulmonares que involucran extensión directa del tumor primario

N2	Metástasis a mediastino ipsilateral y/o nódulos linfático subcarinal
N3	Metástasis a mediastino contralateral, hilio contralateral, escalenos ipsilateral o contralateral o nódulo linfático supraclavicular
Mx	Metastasis a Distancia (M) Metástasis a distancia no demostrable
Mo	No metastasis a distancia
M1	Presencia de metástasis

***No hay estadio  
Para carcinoma  
Oculto.  
TxN0M0***

<b><i>Estadios</i></b>	
Stage	TNM Subset
0	Carcinoma in situ
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0 T3N0M0
IIIA	T3N1M0 T1-3 N2 M0
IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0
IV	Any T Any N M1



El tumor desconocido superficial de cualquier tamaño con componente invasivo limitado a la pared bronquial, el cual puede extenderse al bronquio proximal, está clasificado como T1.

Muchos derrames pleurales asociados con cáncer de pulmón o a tumor. Sin embargo unos pocos pacientes en quienes exámenes citológicos múltiples de líquido no muestran tumor. En este caso, este líquido no es sanguinolento ni un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico de este derrame no está relacionado con el tumor, el derrame podría ser excluido como un elemento de estadiaje en la enfermedad del paciente podría ser un estadio T1, T2 o T3. derrame pericárdico está clasificado de acuerdo a las mismas reglas.

Tumores nodulares metastáticos en el lóbulo ipsilateral del tumor primario del pulmón está clasificado como M1

Chest 1997; 111: 1710 - 1717

### Estudios de "SCREENING" para el diagnóstico de Cáncer de Pulmón.

El estudio de un paciente con un problema relacionado con un carcinoma pulmonar tiene 3 objetivos:

- 1.- determinar si el problema del paciente tiene una probabilidad alta o baja de un carcinoma pulmonar.
- 2.- determinar si el paciente puede lograr una supervivencia prolongada con alguna forma de tratamiento y
- 3.- determinar si puede sobrevivir al tratamiento.

### Diagnóstico:

- Historia clínica y antecedentes
- Radiografía de tórax
- Marcadores tumorales y marcadores biológicos.
- Citología de Espudo
- Broncoscopia con fibra óptica
- Biopsia transtorácica por aspiración con aguja
- TAC de tórax
- EBUS y EUS
- PET Scan.

Evaluación clínica: Comprende la historia clínica y antecedentes que están en relación con el cáncer de pulmón como son el hábito tabáquico y la exposición a contaminantes.

### Estudios radiológicos:

- Rx. Stándar de tórax, estudio importante en el diagnóstico de Ca. Pulmonar.
- TAC torácica con ventanas (atenuación) pulmonar y mediastínicas. Este estudio muestra la localización, forma,

tamaño de tumoración, es decir ayuda también a la estadificación de cáncer de pulmón.

- Resonancia Magnética torácica, proporciona imágenes de alta calidad del pulmón y del mediastino, es útil para el estudio de regiones profundizadas con sangre como el corazón, la aorta y las venas cavas, puede obtenerse imágenes de los planos coronales y sagitales, por lo que su versatilidad es superior a la TC.

- Se están desarrollando nuevas técnicas radiológicas para distinguir las lesiones malignas de las benignas. Es posible marcar con Tecnecio 99 e inyectar anticuerpos monoclonales con afinidad por determinadas proteínas del cáncer.

- De forma similar se está utilizando la tomografía con emisión de positrones.(2)

Marcadores tumorales: Son producidos por el propio tumor o por el cuerpo como respuesta a la presencia de cáncer o ciertas condiciones benignas.

Enolasa neuron específica (NSE) en carcinomas de células pequeñas del pulmón, puede proporcionar información sobre la extensión de la enfermedad y el pronóstico del paciente, así como la respuesta del paciente al tratamiento. (4)

Antígeno carcinoembrionario (CEA), normalmente se encuentra en cantidades pequeñas en la sangre y se eleva en la mayoría de los cánceres y entre ellos el del pulmón, también se eleva en entidades benignas sobre todo en pacientes fumadores, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, y enfermedades del hígado. Y Cyfra 21-1 , es un marcador que pertenece a las citoqueratinas y, en realidad, se trata de fragmentos solubles de la citoqueratina 19 y ha sido estudiado en distintos tipos de tumores incluyendo el cáncer de pulmón.(4, 13)

Biología molecular: En el cáncer de pulmón se dan un cúmulo de alteraciones en determinados genes, esto da lugar a una pérdida del control en el mecanismo de crecimiento celular que conduce a una proliferación clonal de poblaciones celulares anormales. Denominada protooncogenes u oncogenes dominantes que codifican proteínas que actúan como factores de crecimiento celular.

Estos oncogenes son:

1.- Gen K-ras: implicado en las señales de transducción y proliferación celular. Mutaciones en el gen K-ras se producen hasta en el 30% de los adenocarcinomas, en el 23% de los carcinomas de células grandes y en el 8% de carcinomas epidermoides, asociadas a un peor pronóstico en pacientes con cáncer pulmonar tratados quirúrgicamente.

2.- MYC: familia de genes que regulan la transcripción, presente en 10% de carcinomas no microcíticos y en 10-40% de carcinomas microcíticos (asociado a peor pronóstico).



3.- c-erb-B2: gen que codifica para el factor de crecimiento epidérmico. Se sobreexpresa en las fases iniciales de la transformación tumoral hasta en el 25% de carcinomas no microcíticos. En adenocarcinoma se relaciona a menor supervivencia.

4.- Bcl-2: inhibe la apoptosis o muerte celular programada. En carcinoma epidermoides se ha asociado a un mejor pronóstico. También hay genes supresores tumorales, entre otros:

1.-RB: 60-90% de carcinomas microcíticos se encuentra alterada o reducida la proteína que codifica. En el carcinoma no microcítico esta alteración se ha detectado en un 10-30% de los casos, con más frecuencia en estadios III y IV

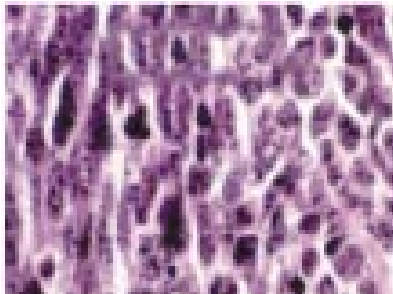
2.- p53: gen que codifica para una proteína reguladora de la transcripción, que preserva la integración del genoma ante cualquier agresión. Mutaciones del gen p53 se observan en el 100% de las líneas celulares y en el 77% de los carcinomas de células pequeñas y en el 74% de las líneas celulares y el 44% de los carcinomas no microcíticos. Localizado en el cromosoma 17py es la alteración más frecuente en los cánceres humanos.

El estudio molecular y citogenética en el cáncer de pulmón ha identificado alteraciones en el proceso de proliferación celular asociadas a expresiones anómalas de factores de crecimiento y proteínas estrechamente reguladas por protooncogenes. La identificación de estas alteraciones rebasa las fronteras microcítico-no microcítico y localizado-avanzado y aporta información pronóstica a la quimiosensibilidad, tasa de recaídas y supervivencia. (3)

**Citología de esputo:**

Es el recurso menos invasivo para obtener diagnóstico en pacientes en quienes se sospecha tener cáncer pulmonar. El diagnóstico preciso depende de las muestras tomadas (3 muestras como mínimo) y técnicas de preservación, útil tanto como en localización y tamaño de el tumor (central vs. periférico). Específicamente es usado en pacientes que presentan tumoraciones centrales (sospecha de carcinoma células escamosas).(7)

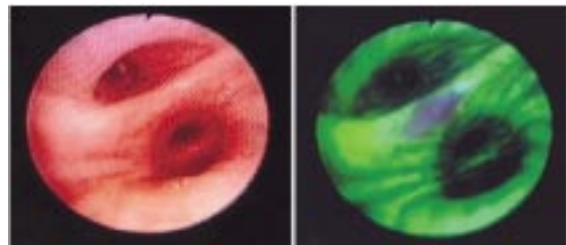
Se recomienda: en pacientes con lesiones centrales con o sin hemoptisis como primer paso diagnóstico; en pacientes con lesiones periféricas podría confirmar el diagnóstico, sin embargo muchos test de esputo podrían resultar negativos ameritando otros estudios confirmatorios.(7).



**Broncoscopia:**

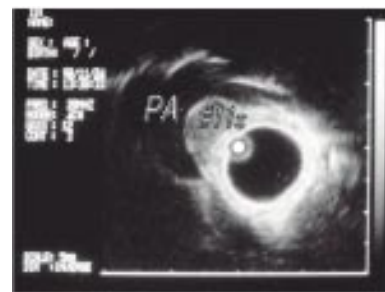
La Broncoscopia flexible es un procedimiento asistido para diagnosticar pacientes en quienes se sospecha tienen cáncer de pulmón. (7) es recomendado sobre todo en pacientes que tengan lesiones centrales, y la Broncoscopia es el método más sensible para confirmar el diagnóstico de cáncer. En pacientes que tienen lesiones periféricas la sensibilidad de la Broncoscopia es muy baja. Es absolutamente necesaria para ver las lesiones dentro de las vías respiratorias, y en ocasiones esta prueba es la que da el diagnóstico definitivo.

En la actualidad existen otros métodos broncoscópicos como son la luz autofluorescente, que es un instrumento diagnóstico que mejora la visualización bronquial y logra identificar las displasias y carcinoma in situ mejor que la broncoscopia de luz blanca



**Ultrasonido endobronquial**

Sirve para estadiar y valorar el crecimiento de nódulos regionales que involucran un carcinoma broncogénico. Identificar y localizar estructuras adyacentes como tumores en mediastino, corazón, grandes vasos.



**EBUS**

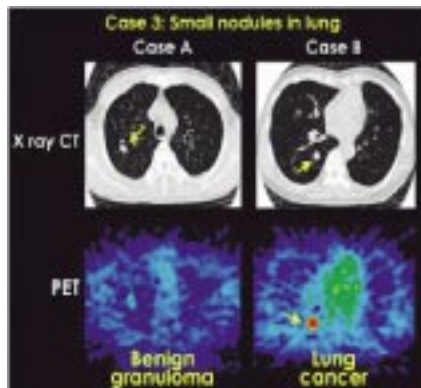
Sirve para localizar estructuras sólidas para procedimientos de biopsia; sirve en procedimientos tales como: fotodinamia y braquiterapia transbronquial. Podría complementarse con TAC de tórax (11), tiene las mismas contraindicaciones que la Fibrobroncoscopia.



### Biopsia Transtorácica con aguja fina

Es más adecuada para tumores periféricos, su rendimiento aumenta al máximo y se reduce la incidencia de neumotórax, es de mucha más sensibilidad que la broncoscopia, tiene un rendimiento de un 94-100%, útil en pacientes inoperables que requieren el diagnóstico histológico antes de iniciar un tratamiento específico. En pacientes que se benefician de una intervención quirúrgica lo mejor es no realizar la toma de biopsias con aguja fina.(7)

### Tomografía por emisión de positrones (PET SCAN)



Es una técnica de diagnóstico por imagen que permite estudiar la distribución en el cuerpo de diversas moléculas marcadas con isótopos emisores de positrones, de vida media corta y producida por un ciclotrón. Se usa la fluorodesoxiglucosa, análogo de la glucosa marcada con 18 F (FDG)(10-11). La detección tumoral se basa en el hipermetabolismo tumoral, se aplica en neumología para el estudio de la benignidad o malignidad de nódulos pulmonares solitarios, estadificación preterapéutica del cáncer, re-estadificación a lo largo del tratamiento, la evaluación pronóstica, planificación de radioterapia, valoración de la respuesta a la terapia y la detección de recurrencias.

La sensibilidad de la PET en esta situación clínica es del 93-100% y la especificidad es del 78-90% con una exactitud diagnóstica del 92-94%, comparada con la TAC, la PET es altamente superior.(6,-10-11)

### Conclusión.

El cáncer de pulmón es considerado hoy en día como una de las primeras causas de muerte en los países en desarrollo, mientras que en los países en vías de desarrollo, como el nuestro, esta patología adquiere mayor importancia por lo que se hace necesario la utilización de métodos de diagnósticos rápidos y efectivos para su detección.

El consumo del cigarrillo constituye el 80% de las causas de cáncer de pulmón, pero hay otros factores de riesgo como ambientales o laborales que se deben tomar en cuenta, por lo anterior es muy importante en el diagnóstico clínico de estos pacientes averiguar en sus antecedentes de tabaquismo el número de cigarrillos consumidos y el tiempo de exposición al mismo, sin olvidar también el tabaquismo pasivo.

En la actualidad se disponen de varios métodos de ayuda de laboratorio y radiológicos para el diagnóstico, estadificación y pronóstico del cáncer de pulmón, pero se hace necesario realizar una investigación temprana de esta patología en los pacientes con alto riesgo de desarrollarla con miras a disminuir su incidencia y por lo tanto su mortalidad, como lo demuestran los estudios que se están realizando de screening para detección temprana de cáncer de pulmón.

### Bibliografía

- 1.- Mulshine, J.; Sullivan, D. Lung Cancer Screening. The New England Journal of Medicine. Volumen 352, pag. 2714-2720, Junio 30, 2005; N° 26
- 2.- Patz, E.; Goodman, P.; Bepler, G. Screening for Lung Cancer. The New England Journal of Medicine. Volumen 343, pag 1627-1633, Noviembre 30, 2000; N° 22.
- 3.- Aula acreditada, Programa anual 2001-2002 de formación continua acreditada para médicos de atención primaria. Cáncer de Pulmón. Biología Molecular. El médico interactivo Diario electrónico de la sanidad (medynet.net.com/elmedico) N° 892 10-Enero-2003.
- 4.- Marcadores tumorales: <http://www.geosalud.com/Cancer%20pacientes/marcadoresindex.htm>



- 5.- TAC emisión de positrones. Http: www.arsys.es/usuarios/mariano/pulmón.htm. results of FDG - PET Scan. Chest 1997; 112: 416 – 422.
- 6.- Carreras J.L. Tomografía por emisión de positrones (PET) en neumología. Arch. Bronconeumología 2002 Vol. 38, pág: 345 – 347
- 7.- Rivera MP, Detterbeck F, Mehta a. Diagnosis of lung Cancer. The guidelines. Chest 2003, N° 123 pág: 129s- 136s.
- 8.- Richter JA, Torre W, Gómez C, Aramendia M, Crespo A, Nicolas A, et al. Valor de la Tomografía por emisión de positrones (PET) 18 FDG en el cáncer de pulmón. Medicina Clínica (Barcelona) 1999 N° 113: 567 – 571.
- 9.- Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scout WJ, Rischon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonare nodule: Comparison of Bayesian analysis and
- 10.- Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for Lung Cancer. The New England Journal of Medicine, Volumen 343: 1627 -1633. Noviembre 30, 2000. N° 22
- 11.- Mulshine JL, Sullivan DC. Lung Cancer Screening. The New England Journal of Medicine. Volumen 352: 2714 – 2720. junio 30, 2005 N° 26.
- 12.- Mountain CF, Revision in the International Systems for staging Lung Cancer Chest 1997; 111: 1710 – 17.
- 13.- Gomez De Terreros Caro F.J., Alvarez – Sala Walter R. Marcadores Tumorales en el cáncer de pulmón. Rev. Patolog. Resp. 2002; 5(2):53 – 4.



## Del Editor

### EL ARBITRAJE

Los textos que publica la revista “ONCOLOGÍA” se seleccionan en función de su valor científico. Con el objeto de asegurar en lo posible la difusión únicamente de información válida, estos son sometidos a un proceso de arbitraje o revisión editorial científica.

Cada manuscrito se envía a varios revisores o árbitros que dan su opinión sobre la idoneidad del texto. A veces, la aceptación de los artículos está condicionada a la realización de los cambios sugeridos por nuestros revisores. Para evitar influencias ajenas a la calidad del texto, los revisores reciben manuscritos en los que se omiten los nombres de los autores.

El buen revisor es la clave de una buena revista. De su buen juicio, ética, conocimiento y dedicación depende la calidad del contenido de la revista. para ellos, el reconocimiento a su labor y el agradecimiento de la revista.

*Adaptada de: Boletín OPS, 1996.*