

CÁNCER DE PULMÓN

Francisco Luis Mesa López, Mireia Valero Perena, Raúl Hernanz de Lucas.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es uno de los tipos de cáncer más frecuentes y con mayor mortalidad a nivel mundial. En los últimos años se ha visto un desarrollo en cuanto a su diagnóstico, estadificación y tratamiento que ha logrado un salto cualitativo en su control.

Del mismo modo, desde principios del siglo XXI en el área de la radioterapia se están produciendo cambios exponenciales debido al uso de técnicas de alta precisión, destacando la radioterapia estereotáctica ablativa, permitiendo un mayor beneficio para el paciente y sobre todo, un mayor control de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Según el informe *Las cifras del Cáncer en España*¹ publicado por la SEOM en 2023, se estima que en ese mismo año en España se diagnosticarán 31.282 nuevos casos de cáncer de pulmón.

El cáncer de pulmón se mantiene como tercer tumor más incidente en mujeres en 2023 desde que en 2019 pasó de ser el cuarto tumor más diagnosticado en mujeres en las estimaciones para el año 2015 al tercero más incidente. Este hecho está en relación con el aumento del consumo de tabaco en mujeres a partir de los años 70.

El cáncer de pulmón es la principal causa mundial de muerte por cáncer. No obstante, de forma general, la mortalidad por cáncer ha experimentado un fuerte descenso. En el cáncer de pulmón, esta tendencia refleja las mejoras en las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz, y los avances terapéuticos. En el año 2020 casi 1,8 millones de muertes a nivel mundial (18% del total de tumores) son debidos al cáncer de pulmón. Esta alta mortalidad hace que en términos de prevalencia sea el cuarto tipo tumoral más frecuente en todo el mundo, tras el de mama, próstata y colon, con una prevalencia a 5 años de 2,6 millones de pacientes de todas las edades.¹

En España, entre los fallecimientos por tumor en 2021, como en años anteriores, fueron los cánceres de pulmón (22.438), colon (11.021), páncreas (7.663), mama (6.614) y próstata (5.889).¹

FACTORES DE RIESGO

Los estudios de secuenciación masiva estiman que fumar un paquete de cigarrillos al día durante un año puede hacer que se acumulen hasta 150 mutaciones en las células pulmonares normales³. Múltiples investigaciones demuestran que los fumadores presentan un riesgo de 10 veces de desarrollar cáncer de pulmón frente a los no fumadores^{4,5}. Uno de los estudios más

grandes es el estudio prospectivo de la cohorte de la American Cancer Society que incluyó más de 1 millón de estadounidenses, en el que se observó que los varones fumadores actuales que habían comenzado a fumar en los años 80 presentaban hasta 20 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad que al inicio del hábito tabáquico ^{4.5}. En contraposición, la exposición al asbesto (quizás la causa ocupacional más importante de cáncer de pulmón) aumentaría solo aproximadamente cinco veces el riesgo de cáncer de pulmón ⁶. Además, dejar de fumar disminuye el riesgo ^{4.5}, lo que indica que el abandono del hábito tabáquico es beneficioso (y, a la inversa, que seguir fumando es perjudicial). El riesgo entre los exfumadores es aproximadamente menos de la mitad que entre los que continúan fumando. En el estudio de cohorte de la American Cancer Society mencionado anteriormente, los fumadores presentaban hasta 20 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad y los exfumadores hasta nueve veces más en comparación con los nunca fumadores ^{4.5}. Esta reducción relativa del riesgo se observa constantemente y aumenta cuanto más tiempo lleva la persona sin fumar, aunque, en general, incluso los exfumadores a largo plazo tienen mayor riesgo de cáncer de pulmón que aquellos que nunca fumaron ^{4.5}. Se ha demostrado que el consumo de tabaco en forma de cigarrillos aumenta el riesgo de todos los tipos de cáncer de pulmón.

Las observaciones ocupacionales también han proporcionado ciertas pistas sobre los mecanismos de inducción del cáncer de pulmón. El riesgo de cáncer de pulmón entre los trabajadores expuestos al asbesto se ve aumentado principalmente en las personas con asbestosis subyacente, lo que aumenta la posibilidad de que la cicatrización y la inflamación producidas por esta enfermedad pulmonar no maligna fibrótica puedan ser en muchos casos (aunque probablemente no en todos) desencadenantes del cáncer de pulmón inducido por amianto ⁷. El riesgo de cáncer de pulmón también se ha asociado a otros factores. Se piensa que la dieta y la nutrición pudieran estar involucradas, porque numerosas investigaciones han mostrado riesgos algo más altos de este cáncer entre personas con un bajo consumo de frutas y verduras durante la edad adulta ^{7.8}. Los primeros estudios observacionales llevaron a la hipótesis de que nutrientes específicos, en particular retinoides y carotenoides, podrían tener efectos quimiopreventivos. Por ello, se realizaron ensayos clínicos aleatorizados pero no se pudo validar esta hipótesis, debido a que los resultados de los ensayos realizados en Finlandia y en Estados Unidos, con suplementación de β -caroteno, encontraron un aumento en lugar de una disminución de la incidencia de cáncer de pulmón entre los suplementados.

HISTOLOGÍA

Fundamentalmente se pueden clasificar en dos grandes grupos, cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) y de célula pequeña (CPCP), con un manejo y un comportamiento claramente diferenciado.

El CPNCP representa el 80% de los cánceres de pulmón y dentro de esta categoría se encuentra el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas, principalmente.

- Adenocarcinoma:

En Norteamérica y Japón, el adenocarcinoma es el subtipo histológico más frecuente. Al igual que en el resto de subtipos, los adenocarcinomas se presentan predominantemente en fumadores, aunque los no fumadores tienen más probabilidades de desarrollar este tumor en comparación con otros subtipos. Es más frecuente que aparezca en la periferia del pulmón, pero también puede tener una localización central, puede ser multifocal o puede ocupar todo un lóbulo ². Radiográficamente, se asocian con opacidades sólidas, opacidades de vidrio deslustrado (GGO) o patrones mixtos, que generalmente se correlaciona con la cantidad de componente *in situ* e invasivo del tumor ^{9,10}. Útil la determinación de TTF-1 para detectar origen primario y las de EGFR y ALK para terapias dirigidas.

- **Carcinoma de células escamosas**
Suele ser un tumor localizado de forma central que afecta a las vías respiratorias grandes. Presenta una fuerte asociación con el tabaco. La actual clasificación de la OMS reconoce dos subtipos: el queratinizante y no queratinizante. Los carcinomas de células escamosas de pulmón son morfológicamente idénticos a los carcinomas de células escamosas extrapulmonares y la IHC no se puede usar para distinguir los tumores primarios de los metastásicos, por lo que esta distinción requiere correlación clínica. En casos raros en los que el tumor invasivo está claramente asociado con displasia escamosa o un componente de carcinoma de células escamosas *in situ* (CIS), un tumor primario es altamente probable. El diagnóstico diferencial del carcinoma de células escamosas del pulmón incluye procesos reactivos que pueden dar lugar a metaplasia escamosa con atipia reactiva, como la observada con infección o lesión inducida por radiación. En estos casos, la correlación clínica también es esencial. ²
- Otros subtipos menos frecuentes de CPNCP son el carcinoma de células grandes, el carcinoma pleomórfico, el carcinoma de células fusiformes y el carcinoma de células gigantes. El carcinosarcoma, el blastoma pulmonar, el carcinoma de tipo linfopitelioma y el carcinoma NUT son subtipos aún más infrecuentes que los anteriores. El carcinoma de células grandes se define como un CPNCP indiferenciado sin evidencia microscópica e inmunohistoquímica de diferenciación escamosa o glandular después de examinar todo el tumor en la resección ^{2,11}.

El CPCP constituye en torno al 13% de todos los cánceres de pulmón diagnosticados en Estados Unidos, presentando una clara disminución en cuanto a décadas anteriores ¹². Este cambio en cuanto a la incidencia es el resultado directo de la disminución de hábito tabáquico, ya que el 90% de los pacientes con este tipo de tumor han sido o son grandes fumadores.

Es de rápido crecimiento y se asocia tanto a mutaciones genéticas como a producción de sustancias neuroendocrinas como la enolasa. El pronóstico de esta enfermedad sigue siendo malo, con una media de supervivencia de solo 2

meses en el estadio metastásico y en torno a 3-4 meses cuando la enfermedad está limitada al tórax ¹³.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

De los cánceres de pulmón, cerca del 25% son asintomáticos y se detectan en forma accidental mediante estudios de imagen. Los signos y síntomas son consecuencia de la progresión tumoral local, la diseminación regional o las metástasis a distancia. Aunque los síntomas no son específicos para la clasificación o la histología del cáncer, ciertas complicaciones pueden ser más probables con los diferentes tipos.

Inicialmente, los síntomas más frecuentes son la tos, malestar o dolor en el tórax, pérdida de peso y, con menor frecuencia, hemoptisis (síntoma de presentación en alrededor del 10% y, durante el curso de su enfermedad del 20%). Según el tamaño y localización pueden causar disnea, debido a la obstrucción de las vías aéreas, así como neumonía postobstructiva asociada o no a fiebre.

El paciente tipo con cáncer de pulmón es exfumador o fumador, con independencia del sexo, generalmente en la séptima década de la vida, con síntomas atribuibles a una enfermedad intratorácica voluminosa (es decir, tos, disnea, dolor de pecho, ronquera y/o hemoptisis) o metástasis a distancia (p. ej., dolor en los huesos, síntomas del sistema nervioso central) ^{2.14.15.16}.

Cuando el tumor comprime o invade la vena cava superior puede causar el síndrome de la vena cava superior cuyos síntomas abarcan la cefalea, el embotamiento, el hinchazón facial o del miembro superior, la disnea en decúbito supino, la dilatación de las venas del cuello, cara y parte superior del tronco, y la plétora facial y del tronco.

El síndrome de Pancoast ocurre cuando los tumores apicales, en general CPNM, invaden el plexo braquial, la pleura o las costillas y causan dolor de hombro y del miembro superior y debilidad o atrofia de la mano homolateral. El síndrome de Pancoast también puede incluir el síndrome de Horner (ptosis, miosis, anhidrosis) que se produce cuando se ve afectada la cadena simpática paravertebral o el ganglio estrellado cervical.

Los síndromes paraneoplásicos y los síndromes constitucionales pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad. Causan síntomas en sitios distantes del tumor o de sus metástasis como la hipercalcemia (más característico en pacientes con carcinoma epidermoide, debido a la liberación de proteínas relacionadas con la hormona paratiroidea, o a metástasis óseas extensas que estimulan la producción de factores de activación de los osteoclastos), los síndromes de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), el hipocratismo digital con o sin osteoartropatía pulmonar hipertrófica, la hipercoagulabilidad con tromboflebitis superficial migratoria (síndrome de Trousseau), el síndrome de Eaton-Lambert, el Síndrome de Cushing y varios otros síndromes neurológicos como neuropatías, encefalopatías, encefalitis, mielopatías y enfermedad cerebelosa ^{17.18.19.20}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha se hace en general por radiografía de tórax o por TC y se confirma por biopsia. Sin olvidar la importancia de la historia clínica y la exploración física.

Existen varias técnicas de imagen no invasivas disponibles que pueden ayudar a identificar la extensión de la enfermedad tanto dentro como fuera del tórax. Algunos cánceres de pulmón se detectan con una radiografía de tórax simple (como una sola masa, masas multifocales o un nódulo pulmonar solitario, hilio agrandado, mediastino ensanchado, estrechamiento traqueobronquial, atelectasias, infiltrados parenquimatosos que no desaparecen, lesiones cavitarias o derrame pleural inexplicable). Sin embargo, la radiografía de tórax no es lo suficientemente sensible para evaluar con precisión el mediastino. En consecuencia, se debe realizar una tomografía computarizada del tórax en todos los pacientes en los que se sospeche o ya exista un diagnóstico de CP. La tomografía computarizada del tórax proporciona detalles anatómicos que permiten identificar mejor la ubicación del tumor, su proximidad a las estructuras locales y si los ganglios linfáticos en el mediastino están o no aumentados de tamaño.

Desafortunadamente, la precisión de la tomografía computarizada del tórax es baja para diferenciar aquellos ganglios linfáticos mediastínicos benignos de los malignos según el tamaño. El criterio de tamaño más comúnmente usado es un diámetro de eje corto de 1 cm o más en una tomografía computarizada como indicador de un ganglio linfático «sospechoso». La exploración PET de todo el cuerpo proporciona información funcional sobre la actividad metabólica, siendo más sensible y específica que la exploración por TAC de tórax para determinar la estadificación del cáncer de pulmón en el mediastino y puede revelar metástasis ocultas. Sin embargo, la captación positiva en el PET TAC se puede deber a patología no neoplásica (p. ej. infecciones), por lo que se recomienda confirmar mediante la toma de tejido ^{2.21.22}.

La citología del esputo o del líquido pleural es el método menos invasivo. No obstante, el rendimiento global de la citología de esputo es < 50%. El líquido pleural es una fuente adecuada de células y cuando se detecta malignidad traduce un estadio avanzado.

La biopsia percutánea es el siguiente procedimiento menos invasivo, siendo más útil para sitios metastásicos pero incluye una probabilidad de 20 a 25% de neumotórax (principalmente en pacientes con enfisema significativo).

La broncoscopia es el procedimiento más utilizado para el diagnóstico del cáncer de pulmón (combinación de lavados, cepillados y biopsias de las lesiones endobronquiales visibles y de los ganglios linfáticos paratraqueales, subcarinales, mediastínicos e hiliares). Con los avances tecnológicos se ha instaurado la biopsia guiada por ecografía endobronquial (EBUS) que ha aumentado el rendimiento diagnóstico y la precisión de las biopsias de las lesiones más periféricas, siendo actualmente el método preferido para estadificar el mediastino.

La mediastinoscopia actualmente, debido a su alto riesgo, se utiliza únicamente antes de procedimientos quirúrgicos torácicos más extensos para

confirmar/excluir la presencia de tumor en los ganglios linfáticos mediastínicos en aquellos pacientes que no pueden ser estudiados por EBUS.

La biopsia pulmonar a cielo abierto por toracotomía o videotoracoscopia (CTAV), está indicada cuando los métodos menos invasivos no proporcionan un diagnóstico y el paciente presenta características clínicas y radiográficas que sugieren con firmeza que el tumor es resecable.

ESTADIFICACIÓN

La correcta estadificación en el cáncer de pulmón es muy importante, ya que las opciones terapéuticas y el pronóstico va a variar sustancialmente.

La línea divisoria más importante es entre pacientes que son candidatos a un tratamiento con intención curativa (cirugía o quimiorradiación definitiva) y aquellos que no, pero que se pueden beneficiar de tratamiento con quimioterapia, radioterapia (RT) o ambas. La estadificación para valorar la posible resección quirúrgica es más aplicable al CPNCP. La base para la estadificación es el sistema TNM, que se actualizó en la octava edición del sistema de estadificación de la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC)/Comité Mixto Americano sobre el Cáncer (AJCC)/IASLC (Tabla 1 y Tabla 2) ².

El CPCP se clasifica utilizando el sistema Veterans Administration Lung Study Group, debido a su simplicidad y utilidad clínica ²³.

Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen la enfermedad limitada (EL) en su debut, siendo definida como un tumor confinado a un hemitórax que se puede abarcar dentro de un solo campo de RT. Si la enfermedad aparece más allá de los límites del tórax, estaríamos ante una enfermedad diseminada (ED) ².

Existen varias técnicas de imagen no invasivas disponibles que pueden ayudar a identificar la extensión de la enfermedad tanto dentro como fuera del tórax. Algunos cánceres de pulmón se detectan con una radiografía de tórax simple. Sin embargo, la radiografía de tórax no es lo suficientemente sensible para evaluar con precisión el mediastino.²

La TC de alta resolución con cortes delgados desde el cuello a la parte superior del abdomen es la primera prueba de estadificación. Sin embargo, la TC a menudo no permite distinguir los cambios posinflamatorios del aumento de tamaño maligno de los ganglios linfáticos intratorácicos o las lesiones benignas de las lesiones malignas hepáticas o suprarrenales. Por lo tanto, cuando existen alteraciones en estas áreas, suelen realizarse otras pruebas.

El estudio por PET-TC no es invasivo, es razonablemente preciso y utilizado para identificar ganglios mediastínicos malignos y metástasis a distancia. La exploración con PET-TC integrada, en la que las imágenes obtenidas por PET y TC se combinan en una única imagen mediante tomógrafos en un único portal de exploración (gantry), es más exacta para la estadificación que la TC o la PET solas o que la correlación visual de ambas pruebas. Su uso está limitado por el costo, la disponibilidad y la especificidad.

Cuando los resultados de la exploración con PET son indeterminados, puede utilizarse la broncoscopia con ecografía endobronquial, la mediastinoscopia o la videotoracoscopia para tomar biopsias de los ganglios mediastínicos cuestionables. Sin la PET, las lesiones hepáticas o suprarrenales deben ser evaluadas por biopsia con aguja.

La RM de tórax es ligeramente más precisa que la TC para estadificar los tumores apicales y los cánceres cercanos al diafragma (p. ej., mesotelioma) y permite evaluar la vasculatura que rodea los tumores. Sin embargo, es menos utilizada por su coste y su difícil accesibilidad.

Después del diagnóstico, todos los pacientes con cáncer de pulmón deben ser sometidos a imágenes craneales, prefiriéndose la resonancia magnética a la TC. Éstos son especialmente necesarios en aquellos con cefaleas o alteraciones neurológicas.

TNM

Tabla 1: TNM. 8ª Edición AJCC

| T: tumor primario | |
|-------------------|--|
| Tx | El tumor primario no se puede evaluar ni se puede probar el tumor por la presencia de células malignas en el esputo o en los lavados bronquiales, pero no se puede visualizar en la imagen o la broncoscopia |
| T0 | No hay evidencia de tumor primario |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> |
| T1 | Tumor de 3 cm en su dimensión mayor rodeado de pleura pulmonar o visceral sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (es decir, no en el bronquio principal) |
| T1a(mi) | Adenocarcinoma mínimamente invasivo |
| T1a | Tumor ≤ 1 cm en su mayor dimensión |
| T1b | Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en su mayor dimensión |
| T1c | Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor dimensión |
| T2 | Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm o tumor con cualquiera de las siguientes características : <ul style="list-style-type: none">• Implica bronquios principales independientemente de la distancia a la carina pero sin la participación de la carina• Invade la pleura visceral• Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, involucrando parte o todo el pulmón |
| T2a | Tumor > 3 cm pero ≤ 4 cm en su dimensión mayor |
| T2b | Tumor > 4 cm pero ≤ 5 cm en su dimensión mayor |
| T3 | Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en su dimensión mayor o asociado con un nódulo(s) de tumor separado en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluida la pleura parietal y los tumores del surco superior), nervio frénico, pericardio parietal |

| | |
|----------------------------------|---|
| T4 | Tumor >7 cm en su dimensión mayor o asociado con un nódulo(s) tumoral separado en un lóbulo ipsilateral diferente al del tumor primario o invade cualquiera de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina |
| N: AFECTACIÓN GANGLIONAR | |
| Nx | Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados |
| N0 | No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales |
| N1 | Metástasis en los ganglios linfáticos peribronquiales y/o ipsilaterales y en los ganglios intrapulmonares, incluida la afectación por extensión directa. |
| N2 | Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales |
| N3 | Metástasis en mediastinos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos ipsilaterales o contralaterales, o ganglios linfáticos supraclaviculares |
| M: METÁSTASIS A DISTANCIA | |
| M0 | No hay metástasis a distancia |
| M1 | Metástasis a distancia presente |
| M1a | Nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral; tumor con nódulo(s) pleural o pericárdico o derrame pleural o pericárdico maligno |
| M1b | Metástasis extratorácica individual |
| M1c | Metástasis extratorácicas múltiples en uno o más órganos |

AJCC, American Joint Committee on Cancer; Modificada de ²

ESTADIOS

Tabla 2: Octava edición del sistema de estadificación UICC/AJCC/IASLC.

| Estadio | T descriptiva | N descriptiva | M descriptiva |
|------------------|---------------|---------------|---------------|
| Carcinoma oculto | TX | N0 | M0 |
| Estadio 0 | Tis | N0 | M0 |
| Estadio IA1 | T1a(mi) | N0 | M0 |
| | T1a | N0 | M0 |
| Estadio IA2 | T1b | N0 | M0 |
| Estadio IA3 | T1c | N0 | M0 |
| Estadio IB | T2a | N0 | M0 |
| Estadio IIA | T2b | N0 | M0 |
| Estadio IIB | T1a-c | N1 | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| | T2b | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Estadio IIIA | T1a-c | N2 | M0 |
| | T2a-b | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| Estadio IIIB | T1a-c | N3 | M0 |
| | T2a-b | N3 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| Estadio IIIC | T3 | N3 | M0 |
| | T4 | N3 | M0 |
| Estadio IVA | Cualquier T | Cualquier N | Cualquier M1a |
| | Cualquier T | Cualquier N | Cualquier M1b |
| Estadio IVB | Cualquier T | Cualquier N | Cualquier Mic |

IASLC, Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón; *M*, metástasis; *N*, ganglio; *T*, tumor; *T1a (mi)*, adenocarcinoma mínimamente invasivo; *Tis*, carcinoma *in situ*; UICC, Unión para el Control Internacional del Cáncer. Modificado de ²

TRATAMIENTO

El tratamiento se determina en función de la histología y estadio del cáncer, y se ve influenciado por el pronóstico. Según el estadio, el tratamiento abarca la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia o una combinación de éstas. Se aborda por separado el tratamiento del CPNCP y CPCP.

La inmunoterapia está indicada en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado (IV) si expresa altos títulos de PD-1 (programmed cell death protein 1) o PDL-1. Actualmente, existen estudios con resultados prometedores que justifican el uso combinado de quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia en pacientes con características concretas.

El CPCP en cualquier estadio, en general, responde inicialmente al tratamiento, pero las respuestas suelen ser de corta duración, principalmente debido a que más de 2/3 de los pacientes al diagnóstico presentan una enfermedad diseminada. El esquema terapéutico depende del estadio, sin embargo, la cirugía generalmente no cumple apenas función más que en aquellos que tienen un pequeño tumor focal sin propagación y quienes fueron sometidos a resección quirúrgica antes de que el tumor fuera identificado como CPCP.

En general, las recomendaciones de tratamiento en CPCP con enfermedad en estadio limitado, confinada a un hemitórax, no han cambiado sustancialmente en muchos años, tratándose principalmente con quimioterapia más radioterapia. La radioterapia mejora aún más los resultados clínicos, constituyendo la respuesta a la radioterapia la base para la definición de enfermedad en estadio limitado. El uso de la irradiación craneal profiláctica para prevenir las metástasis cerebrales se encuentra actualmente indicado principalmente porque las micrometástasis son frecuentes en CPCP y la quimioterapia tiene menos capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

En la enfermedad en estadio extendido, el tratamiento se basa en la quimioterapia más que en la radioterapia, aunque esta última a menudo se utiliza como tratamiento paliativo para las metástasis óseas o cerebrales. En pacientes con excelente respuesta a la quimioterapia, a veces se utiliza la radioterapia estereotáxica (SBRT) para lesiones residuales o sintomáticas, constituyendo una mejora en el control de la enfermedad.

Para los estadios I y II del CPNCP, el enfoque estándar es la resección quirúrgica (siempre que el paciente no tenga contraindicación) combinada con toma de muestras de los ganglios linfáticos mediastínicos o disección completa de los ganglios linfáticos. Es curativa en cerca del 55 al 70% de los pacientes en estadio I y del 35 al 55% de aquellos en estadio II.

La SBRT pulmonar ha demostrado resultados de eficacia similares a la cirugía en estadios iniciales. No obstante, actualmente suele indicarse en pacientes con enfermedad inicial de alto riesgo quirúrgico, inoperables o que rechazan la opción quirúrgica. La quimioterapia se recomienda combinarla en estadio II con afectación ganglionar regional.

La quimioterapia adyuvante tras la cirugía es práctica estándar para los pacientes con enfermedad en estadio II o III y posiblemente también para aquellos con enfermedad IB y tumores > 4 cm.

La enfermedad en estadio III es multimodal o multidisciplinar, se trata con quimioterapia, radioterapia, cirugía o una combinación de éstas. La secuencia y la elección del tratamiento dependen de la localización de la enfermedad y las comorbilidades del paciente. Frente a un tumor resecable en estadio IIIA sin afectación N2 el tratamiento recomendado es la resección quirúrgica + QT/RT.

En general, la radioterapia y la quimioterapia simultáneas se considera el tratamiento estándar para la enfermedad clínicamente irresecable del estadio IIIA (valorando el uso del agente inmunoterápico durvalumab), pero la supervivencia sigue siendo mala (mediana de la supervivencia, de 10 a 14 meses). A los pacientes con enfermedad en estadio IIIB con enfermedad ganglionar mediastínica contralateral o enfermedad ganglionar supraclavicular se les ofrece radioterapia o quimioterapia. En algunos pacientes (es decir, aquellos con tumores T4 N0 M0) puede ser factible la resección quirúrgica combinada con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante y radioterapia. La tasa de supervivencia a los 5 años para pacientes con enfermedad tratada en estadio IIIB es del 5%.

En la enfermedad en estadio IV, los objetivos son prolongar la supervivencia y aliviar los síntomas. La quimioterapia, los fármacos dirigidos y la radioterapia pueden utilizarse para reducir la carga tumoral, aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, si no se ha identificado una mutación tratable con un fármaco dirigido, la mediana de la supervivencia es de sólo 9 meses y < 25% de los pacientes sobrevive 1 año ^{24.25.26}.

RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN

Centrándonos en la radioterapia, vamos a comentar los diferentes esquemas de tratamiento según estadio e histología. Estos aquí presentes, son los utilizados en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, en su última actualización de 2022.

Radioterapia en Tratamiento Carcinoma Pulmón No Célula Pequeña (CPNCP)

1. Estadio precoz

RT estereotáxica hipofraccionada (SBRT).

- Indicaciones
 - Estadio IA y IB
 - Pacientes inoperables, tratamiento de elección (aproximadamente 25% son inoperables por edad o comorbilidad)

- Pacientes operables de alto riesgo o pacientes > 75 años. La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica (ASTRO) recomiendan ofrecer SBRT como tratamiento alternativo en pacientes de alto riesgo.
 - Pacientes operables que rechazan cirugía.
- TC de planificación con sistema de cuantificación de movimiento respiratorio (TC4D) con adquisición imágenes en función de la unidad en que se vaya a realizar el tratamiento.
 - Dosis: esquema de dosis riesgo adaptado, en función del tamaño y localización del tumor. Dosis equivalente biológica ≥ 100 Gy. Varios esquemas posibles, siendo los más utilizados: 3 sesiones de 20Gy, 5 sesiones de 12Gy y 8 sesiones de 7.5Gy

2. Enfermedad localmente avanzada

2.1 Indicaciones de radioterapia postoperatoria

- **Estadio IIIA patológico tras cirugía (T1–T3, N0-1 clínico que resulta N2 incidental M0)**
 - Quimioterapia. Se valorará tratamiento radioterápico, tras la cirugía, en pacientes con margen afecto y/o con afectación ganglionar N2 con extensión extraganglionar. En pacientes con resto macroscópico valorar tratamiento concomitante quimioradioterápico.
 - RTE: Planificación 3D o IMRT; Volumen tratamiento: estaciones ganglionares mediastínicas definidas en la guía de consenso del GOECP, en función de localización del tumor primario y áreas ganglionares afectas. Dosis: 50-60 Gy, según zona de extensión extraganglionar o margen positivo; si resto macroscópico: 66 Gy en el mismo.
- **Estadio IIIB resecable**
 - Cirugía en algunos T4N0-1
 - cirugía + QT adyuvante si margen – y RT/QT adyuvante, si margen + ó próximo.
 - QT inducción + cirugía + QT \pm RT según márgenes tras cirugía o bien
 - QT/RT inducción con dosis radical (60- 66) Gy para no interrumpir RTE antes de dosis radical si la cirugía no es posible.

2.2 Indicaciones de RTE radical

- El tratamiento de los pacientes con estadio localmente avanzado, generalmente será multimodal, eligiéndose la modalidad más adecuada en función de estadificación, comorbilidad y estado general del paciente.

- Si el paciente no fuera candidato a tratamiento quimioterápico se valorará radioterapia exclusiva.
 - Volumen: Tumor pulmonar y adenopatías afectas.
 - Dosis: Se preferirán esquemas de hipofraccionamiento moderado.

2.3 Estadio IIIA clínico potencialmente resecable

- Quimioterapia inducción ± RT en función de características del paciente y tumor. Si por parte de S^o Cirugía Torácica se considera que el paciente será resecable, se preferirá tratamiento exclusivamente con QT.
 - Si después de QT es resecable: cirugía ± QT ± RT si es N2 incidental o margen afecto (si no se hubiera administrado previamente)
 - Si no respuesta o progresión RT (si no previa) ± QT o bien
- Quimio-Radioterapia concurrente en aquellos casos en que los cirujanos duden de la resecabilidad (dudosamente resecables)
El volumen y dosis son los descritos en apartado de enfermedad irresecable.

2.4 Estadio IIIA y IIIB irresecable (según comité del hospital)

- QT/RT concurrente con intención radical, PS 0-1 y mínima pérdida de peso (<5% en 3 meses). >75 años valorar individualmente.
- QT/RT secuencial. En casos con gran tamaño tumoral que no permita tratamiento radioterápico inicial, comenzar con QT y, si respuesta, valorar RTE posterior sobre volumen restante.
- Si no candidato a quimioterapia, valorar Radioterapia exclusiva.

3. Planificación RTE

- Planificación 3D o IMRT
- Volumen irradiación: Tumor y adenopatías afectas + margen. No RTE ganglionar electiva.
- Dosis tratamiento radical:
 - Fraccionamiento convencional: 66 Gy (mínima 60 Gy) fraccionamiento 2 Gy/d; 10 Gy/sem.
 - Hipofraccionamiento moderado: Será de elección en el caso de tratamiento secuencial.

Tratamiento Radioterápico en Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas

1. Enfermedad limitada a tórax

- Estadio clínico T1-2 N0 M0

- Si N0 confirmado por mediastinoscopia, se puede plantear cirugía con quimio-radioterapia (QT/RT) postoperatoria si N+ patológico
- En pacientes inoperables se puede plantear SBRT +QT
- Estadio clínico mayor que T1-2 N0
 - Buen performance status (PS 0-1): Quimioterapia+ Radioterapia concurrente
 - Mal PS atribuible al tumor: QT±RT
 - Mal PS (2-3) no atribuible a tumor: individualizar tto

2. Enfermedad extendida:

- Buen PS y no metástasis cerebrales ni localizaciones tumorales sintomáticas: QT.
- Si respuesta completa o parcial de la enfermedad metastásica y enfermedad residual en tórax, se valorará consolidación con RT torácica. Dosis 30 Gy en sesiones diarias de 3 Gy.
- Mal PS: Tratamiento de soporte o QT.
- Indicaciones de RTE paliativas en localizaciones tumorales sintomáticas:
 - Síndrome de vena cava, obstrucción lobar, metástasis ósea: QT + RT e las localizaciones sintomáticas.
 - Síndrome de compresión medular: RT inicial + QT
 - Metástasis cerebrales:
 - Asintomáticas: puede ser 1º QT y después RT
 - Sintomáticas: RT holocraneal + QT

3. **Irradiación craneal profiláctica** tanto en enfermedad limitada como extendida si respuesta completa o parcial a QT. Se valorará preservación de hipocampo según situación de la enfermedad del paciente.

4. Tratamiento radioterápico:

- Radioterapia torácica:
 - Comenzar con 1º o 2º ciclo QT (si buen estado general, y factible mejor RTE concurrente desde inicio)
 - Volumen de irradiación: Enfermedad visible en TAC planificación con margen adecuado (si se ha reducido el tumor, debe incluirse la enfermedad ganglionar presente en el TAC de diagnóstico. Si no hay PET/TC de estadificación inicial valorar incluir, de forma electiva, la cadena supraclavicular homolateral cuando hay afectación de mediastino superior).

- Dosis y fraccionamiento: dos esquemas estándar:
 - Hiperfraccionamiento, 2 fracciones de 1,5 Gy/día, separadas mínimo x 6 h, dosis total 45 Gy.
 - 66 Gy; 1.8-2 Gy/día, 5 sesiones/semana
- Radioterapia craneal profiláctica: 10 sesiones de 2,5 Gy. Puede ofrecerse a los pacientes la realización con protección de hipocampo.

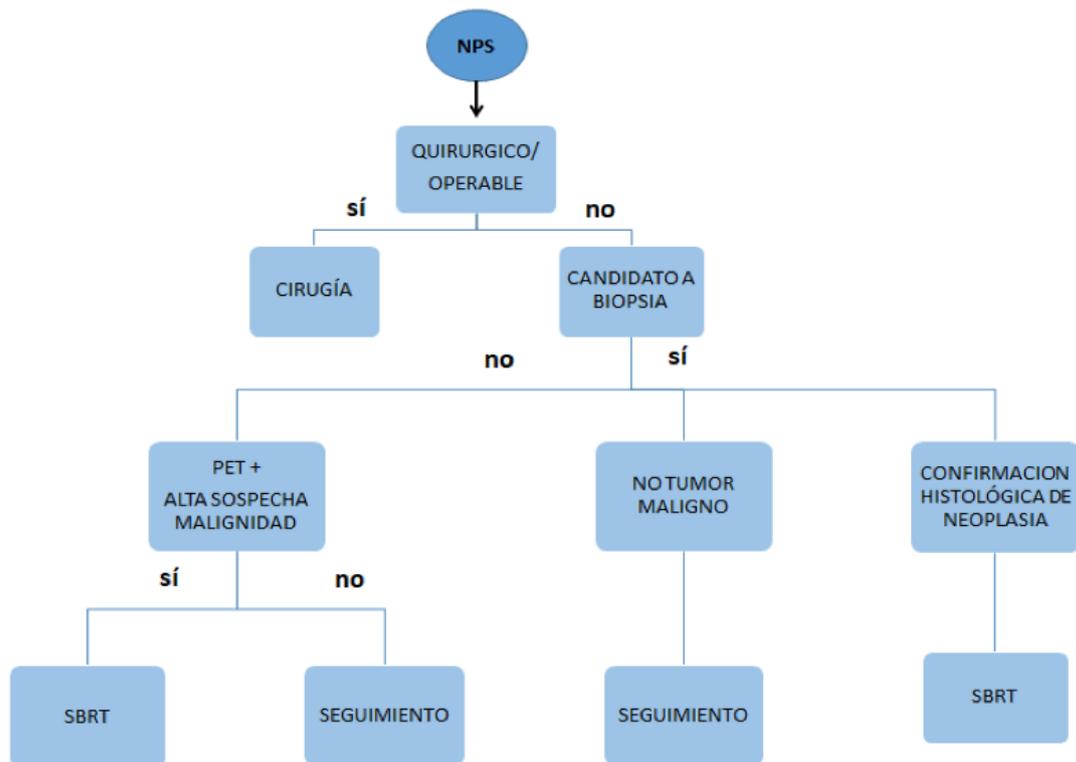
ESQUEMA DE INDICACIONES DE TRATAMIENTO

| | |
|--------------------------|--|
| Estadio IA | <ul style="list-style-type: none"> • Margenes negativo: Observacion • Margenes positivos: Re- intervención o RT y observación |
| Estadio IB | <ul style="list-style-type: none"> • Margenes negativos: PQT adyuvante si elementos de riesgo u observación • Margenes positivos: Re resección o RT y similar conducta |
| Estadio II A y B* | <ul style="list-style-type: none"> • Margenes negativos: PQT adyuvante • Margenes positivos: Re resección y PQT adyuvante o QTRT adyuvante |
| Estadio III* | <ul style="list-style-type: none"> • T3-T4 /N1 resecable: Cirugia R0 : PQT adyuvante • T3-T4 /N1 resecable: Cirugia R+ : QTRT adyuvante |

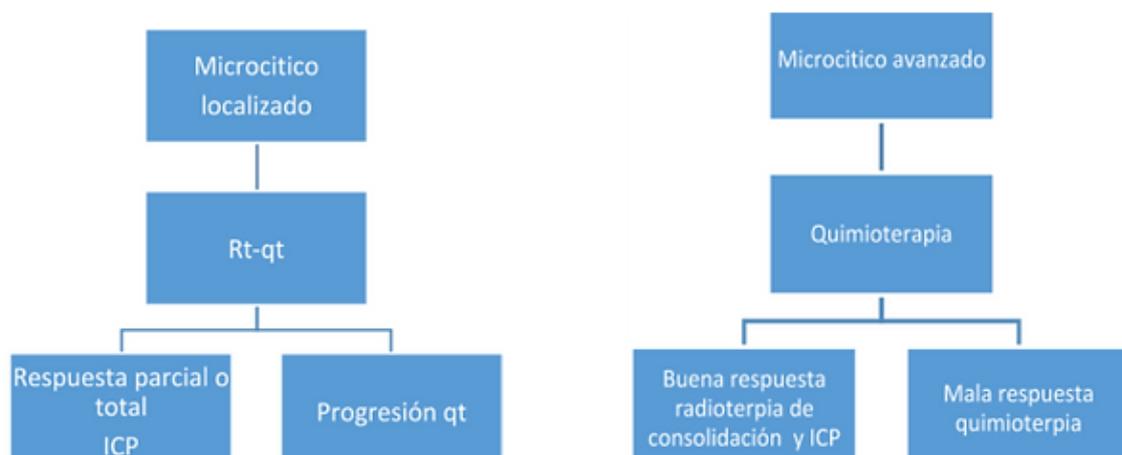
* Resecable

| | |
|-------------------------|--|
| Estadio IIIA - B | <ul style="list-style-type: none"> • PQT/RT definitiva • Tratamiento sistémico paliativo • Situaciones especiales |
| Estadio IIIC | <ul style="list-style-type: none"> • PQT/RT definitiva • Tratamiento sistémico paliativo |
| Estadio IVA | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sistémico paliativo • Si M1b: Valorar posibilidad de resección de tumor primario o QTRT y metastasectomía + PQT "adyuvante" |
| Estadio IVB | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sistémico paliativo |

Tratamiento Inicial del CPNCP según el estadio clínico. Extraído: Jornada Actualización SUBIMN 2017, Dra Clara Rodriguez



Tratamiento Nódulo Pulmonar Solitario (NPS). Extraído de: Guía de Indicaciones Clínicas en Oncología Radioterápica.



Indicaciones tratamiento CPCP. ICP: Irradiación craneal profiláctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. *El cáncer en cifras*. Seom.org (2023, enero 30).
2. Niederhuber, J. E., Armitage, J. O., Doroshow, J. H., Kastan, M. B., & Tepper, J. E. (Eds.). (2020). *Abeloff. Oncología Clínica* (6a ed.). Elsevier.
3. Alexandrov L.B., Ju Y.S., Haase K., Van Loo P., Martincorena I., Nik-Zainal S., et. al.: Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science* 2016; 354: pp. 618-622.
4. International Agency for Research on Cancer: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2004. World Health Organization 1-1438
5. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the surgeon general. In: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 2004
6. Goodman M., Morgan R.W., Ray R., Malloy C.D., Zhao K.: Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 1999; 10: pp. 453-465.
7. Hessel P.A., Gamble J.F., McDonald J.C.: Asbestos, asbestosis, and lung cancer: a critical assessment of the epidemiological evidence. *Thorax* 2005; 60: pp. 433-436.
8. Spitz M., Wu X., Wilkinson A., Wei Q.: Cancer of the lung. Scottenfeld D. Fraumeni J. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2006. Oxford University Press New York: pp. 638-658.
9. Ohta Y., Shimizu Y., Kobayashi T., Matsui O., Minato H., Matsumoto I., et. al.: Pathologic and biological assessment of lung tumors showing ground-glass opacity. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: pp. 1194-1197.
10. Travis W.D., Garg K., Franklin W.A., Wistuba I.I., Sabloff B., Noguchi M., et. al.: Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: pp. 3279-3287
11. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 2004.
12. Jackman D.M., Johnson B.E.: Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005; 366: pp. 1385-1396.
13. Green R.A., Humphrey E., Close H., Patno M.E.: Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969; 46: pp. 516-525.
14. Beckles M.A., Spiro S.G., Colice G.L., Rudd R.M.: Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123: pp. 97-104.
15. Murray N., Turrisi A.T.: A review of first-line treatment for small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: pp. 270-278.

16. Yang P., Allen M.S., Aubry M.C., Wampfler J.A., Marks R.S., Edell E.S., et. al.: Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at mayo clinic from 1997 to 2003. *Chest* 2005; 128: pp. 452-462.
17. List A.F., Hainsworth J.D., Davis B.W., Hande K.R., Greco F.A., Johnson D.H.: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: pp. 1191-1198.
18. Camdessanche J.P., Antoine J.C., Honnorat J., Vial C., Petiot P., Convers P., et. al.: Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002; 125: pp. 166-175.
19. Dalmau J., Graus F., Rosenblum M.K., Posner J.B.: Anti-Hu–Associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: pp. 59-72.
20. Lennon V.A., Kryzer T.J., Griesmann G.E., O’Suilleabhain P.E., Windebank A.J., Woppmann A., et. al.: Calcium-channel antibodies in the lambert-eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995; 332: pp. 1467-1475.
21. Subedi N., Scarsbrook A., Darby M., Korde K., Mc Shane P., Muers M.F.: The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 64: pp. 301-307.
22. Silvestri G.A., Gould M.K., Margolis M.L., Tanoue L.T., McCrory D., Toloza E., et. al.: Noninvasive staging of non–small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: pp. 178S-201S.
23. Zelen M.: Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 3 1973; 4: pp. 31-42.
24. Rigas J.R., Lara P.N.: Current perspectives on treatment strategies for locally advanced, unresectable stage III non–small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50: pp. S17-S24.
25. Stinchcombe T.E., Fried D., Morris D.E., Socinskia M.A.: Combined modality therapy for stage III non–small cell lung cancer. *Oncologist* 2006; 11: pp. 809-823.
26. Curran W.J., Scott C., Langer C., et. al.: Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III non small cell lung cancer: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: pp. 621a.