

VI CANCER PULMONAR

DR. ARTHUR T. SKARIN

En los Estados Unidos el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por enfermedades malignas tanto en los varones como en las mujeres. Casi una tercera parte de las muertes por cáncer en dicho país se deben a esta enfermedad. Aunque la incidencia de la enfermedad aparentemente alcanzó su máximo en el varón, continúa aumentando con rapidez en la mujer. En ellas, el cáncer pulmonar es el segundo en frecuencia, superado tan sólo por el de mama; en los varones también es el segundo tumor maligno más frecuente, superado solo por el cáncer de próstata.

El aumento de la mortalidad por cáncer pulmonar está relacionado no sólo con la frecuencia creciente del mismo, sino, lo que es más importante, por su comportamiento agresivo y su baja tasa de curación; el diagnóstico en la mayoría de los pacientes se hace cuando la enfermedad ya está avanzada. En la actualidad, la probabilidad de que una persona al nacer fallezca, tarde o temprano, de cáncer de pulmón es del ocho por ciento para los hombres y casi del cuatro por ciento para las mujeres. El cáncer de pulmón ha rebasado ya al de mama como primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. La comparación de las tasas de supervivencia a cinco años en dos periodos (1960-1963 y 1976-1981) muestra una leve mejoría en la supervivencia durante el periodo más reciente, pero los datos provienen de diferentes hospitales y, por lo tanto, deben interpretarse con precaución [ver tabla1]. Los estudios recientes no muestran mejoría importante en la supervivencia global cuando se consideran todos los estadios.

Tabla1 Estadísticas del cáncer de pulmón en 1997			
	Total	Hombres	Mujeres
Incidencia calculada	178,100	98,300 (2º)*	79,800 (2º)*
Muertes calculadas	160,400	94,400 (1º)*	66,000 (1º)*
Mortalidad (1989-1995)		19:1	13:1
Supervivencia a cinco años+	8 %		
1960-1963	13%		
1976-1981			

Nota: las cifras se refieren a la población de Estados Unidos.
*Lugar de frecuencia entre los tumores malignos.
+Estos datos son de diferentes registros.

El riesgo de que se desarrollen lesiones primarias múltiples en los pulmones del paciente con cáncer de pulmón es del dos al cinco por ciento, con una tasa ligeramente más alta en varones que en mujeres.¹ Cerca de dos terceras partes de este tipo de cáncer es sincrónico (ocurrencia simultánea de tumores no relacionados), y alrededor de una tercera partes es metácrono, desarrollándose sobre todo en los cinco años siguientes al diagnóstico de la lesión inicial. En los individuos que responden al tratamiento inicial debe realizarse un seguimiento meticuloso para detectar el desarrollo de lesiones adicionales.²

Clasificación histológica

El cáncer del aparato respiratorio se ha clasificado en dos categorías amplias, el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y el cáncer de pulmón que no es de células pequeñas (CPNCP), con base en las características histopatológicas, tiempo de duplicación,

propiedades de crecimiento de xenoinjertos en ratones desprotegidos (ratones inmunosuprimidos desde el punto de vista genético que no rechazan el tejido trasplantado de otras especies), requerimientos de factor de crecimiento y características en los cultivos de tejidos (v.gr., componentes citoesque-léticos o morfología) y otras propiedades [ver tabla 2].³⁻⁵

Tabla 2 Propiedades de las líneas celulares del cáncer de pulmón en cultivo de tejidos		
Carcinoma de células	Características no pequeñas	Carcinoma de células pequeñas
Morfología	Epiteloide	Agregados flotantes
Adherencia al sustrato	Presente	Ausente
Tiempo de duplicación de la población*	Relativamente corto	Relativamente prolongado
Eficacia de la clonación*	Relativamente alta	Relativamente baja
Oncogenicidad (en ratones lampiños)	Sí	Sí
Número de cromosomas	Aneuploidía	Aneuplodía
Anormalidades cromosómicas ⁺	1p13,3p;17p11	Delección del brazo corto del cromosoma 3(3p),5q21
Propiedades de la célula APUD ⁺⁺	Ausentes	Presentes
Secreción de hormonas polipeptídicas [§]	Ocasional	Frecuentes
Concentración de bombesina, enolasa específica de neuronas y creatina-cinasa específica del cerebro(CK-BB)	Baja	Alta
Características citoesqueléticas	Sin neurofilamentos	Con neurofilamentos
Factor de crecimiento epidérmico	FCE, FTC-a, FCN	PLG, FCI-1
* Los datos para el tiempo de duplicación de la población y la eficiencia de la clonación se observa en cultivo de tejido y son lo opuesto de lo que se observa clínicamente. + Existen múltiples alteraciones complejas, solo se mencionan algunas. ++ APUD-células que captan y descarbolixan precursores de aminas; contienen L-dopa descarboxilasa y gránulos neurosecretores. § Calcitonina, ACTH, hormona paratiroidea, glucagon, hormona luteinizante, somatostatina y gonodotropina coriónica humana. FCE-factor de crecimiento epidérmico, FTC-a-factor transformador de crecimiento-a, FCN-factor de crecimiento neural, PLG-péptido liberador de gastrina, FCI-1-factor de crecimiento semejante a insulina-1.		

Los CPNCP, que representan el 75 a 80 porciento de todos los cánceres pulmonares, incluyen el adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma de células grandes. Los CPNCP suelen tratarse en forma semejante dependiendo del estadio. Los CPCP se caracterizan por un comportamiento biológico más agresivo y suelen presentarse en etapa avanzada.

Tradicionalmente, la clasificación del cáncer del aparato respiratorio se ha realizado basándose en sus características histopatológicas. Los pocos cambios introducidos en la clasificación, desde que en 1967 se formuló por primera vez el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS), han consistido en diferencias de terminología y en una reducción del número de las subcategorías. Se cuenta con tres sistemas de clasificación representativos para las cuatro clases principales de cáncer de pulmón (carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas), en la actualidad la

clasificación que más se utiliza es el sistema del Working Party for Lung Cancer (WPLC) [ver tabla 3]. No se incluyen lesiones benignas, displasia, carcinoma in situ, tumores de los tejidos blandos y otras lesiones del aparato respiratorio que constituyen sólo un pequeño porcentaje de todos los cánceres pulmonares. Tanto en el sistema del *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) como en el sistema número 2 de la OMS, se especifica una quinta categoría, el carcinoma de células adenoescamosas, pero raras veces se observa este subtipo. En los sistemas de WPLC y del AFIP, los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas se clasifican según su grado de diferenciación. Algunos datos sugieren que los tipos poco diferenciados de cáncer pulmonar tienen un pronóstico ligeramente peor que los bien diferenciados, en especial en el caso del carcinoma epidermoide.⁶⁻⁸

Tabla 3 Principales clasificaciones del cáncer pulmonar				
Sistema	Carcinoma de células no pequeñas			Carcinomas de células pequeñas ¹
	Carcinoma epidermoide*	Adenocarcinoma	Carcinoma de células grandes	
Organización Mundial de la salud, No. 2 (OMS-No. 2)	Variedad de células fusiformes	Acinar Papilar Bronquioalveolar Carcinoma sólido con mucina	De células gigantes De células claras	De células en avena De células intermedias combinado
<i>Armed Forces Institute of Pathology</i> (AFIP)	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Poco diferenciado	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Poco diferenciado Bronquioalveolar	Indiferenciado De células gigantes De células claras	Linfoide (de células en avena) Poligonal (intermedio) Combinado (por lo general epidermoide)
<i>Working Party for Lung Cancer</i> (WPLC)	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Poco diferenciado	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Poco diferenciado Bronquioalveolar/papilar	Con producción de mucina Con estratificación De células gigantes De células claras	Linfoide (de células en avena) De células intermedias (fusiformes, poligonales, Otras)
Nota: Los sistemas OMS-No. 2 y del AFIP tiene una quinta categoría; el carcicoma de células adenoescamosas. Las lesiones benignas, displasia, carcinoma in situ, tumores carcinoides, tumores de tejidos blandos y otras lesiones del aparato respiratorio, responsables de sólo un pequeño porcentaje de todos los cánceres pulmonares, no están incluidos en esta tabla. * En el sistema de WPLC, la clasificación es epidermoide. ¹ En el sistema de WPLC, la clasificación es anaplásica de células pequeñas.				

En las últimas décadas ha cambiado la frecuencia de los diferentes tipos de cáncer de pulmón. El cáncer epidermoide ha disminuido y el adenocarcinoma ha aumentado. El aumento en la prevalencia del adenocarcinoma está relacionado con uno o más de los siguientes factores: estudios histopatológicos más exactos, que incluyen el uso mucho más frecuente de tinción con inmunoperoxidasa y otras técnicas diagnósticas; aumento de la frecuencia del cáncer del pulmón en las mujeres, quienes tienen la tendencia a desarrollar adenocarcinomas; y factores ocupacionales o ambientales. El aumento de la frecuencia del adenocarcinoma es particularmente notable en los hombres, siendo menos espectacular en las mujeres.⁹⁻¹¹ El carcinoma de células

bronquioalveolares también está aumentando en frecuencia, desconociéndose las razones que explican tal aumento. En casi todos los centros médicos norteamericanos, la distribución del cáncer de pulmón es la siguiente: adenocarcinoma, 30-50 por ciento; carcinoma epidermoide, 25-40 por ciento; carcinoma de células grandes, 10 a 20 por ciento; carcinoma de células pequeñas, 15-25 por ciento; otros tipos de cáncer, 5 por ciento.

Etiología

La relación importante del tabaquismo con el cáncer de pulmón se ha reconocido y comprobado ampliamente.¹² Por ejemplo, el 93 por ciento de los 807 pacientes con cáncer de pulmón atendidos en una institución entre 1980 y 1985 eran fumadores. En la actualidad se ha demostrado que el fumar marihuana produce una carga sustancialmente mayor de dióxido de carbono y alquitrán, en relación con fumar una cantidad similar de tabaco, y por tanto, existe un riesgo adicional de padecer cáncer de pulmón en los fumadores que también utilizan marihuana.¹³ Se ha demostrado que los mutágenos y carcinógenos presentes en el humo del cigarrillo causan daño cromosómico en los linfocitos de la sangre periférica de fumadores jóvenes,¹⁴ y tal vez los estudios de esos cambios cromosómicos sean de utilidad para predecir la susceptibilidad a desarrollar enfermedades malignas. Por ejemplo, datos recientes muestran que mutaciones en el *p53*, un gen supresor de tumores, pueden ser secundarias a carcinógenos del humo del cigarro.¹⁵ Además, existe propensión genética para el cáncer de pulmón en la que participan múltiples mecanismos, incluyendo la capacidad individual para metabolizar los carcinógenos, mutaciones de línea germinal que codifican genes disfuncionales y la capacidad para reparar el daño al ADN.

Otros carcinógenos que pueden ocasionar cáncer de pulmón son el *bis*-clorometil éter (un derivado industrial), la radiación ionizante (producto de la minería del carbón y el hierro), el gas mostaza, el asbesto, el níquel, los cromatos, el arsénico y ciertos petroquímicos. El asbesto, especialmente los tipos compuestos de fibras de crocidolite, no solo aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en los no fumadores en un factor de 1.5 a 13, sino que también actúa como cocarcinógeno sinérgico con el humo del tabaco, aumentando el riesgo de cáncer de pulmón 50 veces. El riesgo de cáncer por la exposición al gas radón en forma natural, en especial en fumadores de cigarrillos, es considerable. Se ha calculado que alrededor de 14,000 personas mueren cada año por cáncer de pulmón relacionado a radón.^{16,17}

Es bien conocido que las dosis altas de radiación pueden causar cáncer de pulmón (v.gr., la exposición a la bomba atómica y la radioterapia para espondilitis anquilosante o linfoma). La radioterapia adyuvante para el cáncer de mama después de una mastectomía, una práctica común en las décadas recientes, se asocia con mayor riesgo de cáncer pulmonar así como de otras neoplasias (v.gr., sarcomas y mesoteliomas) dentro del campo irradiado. Un estudio de casos y controles del Registro de Tumores de Connecticut en relación con sobrevivientes por 10 años después de un cáncer de mama reportó un riesgo relativo (RR) del triple entre las mujeres no fumadoras que recibieron tratamiento adyuvante, un RR de 14 veces en las mujeres fumadoras que no recibieron radioterapia, y un RR de 33 veces en las mujeres fumadoras e irradiadas.¹⁸ El análisis de los datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer de los EUA (NCI SEER, por sus siglas en inglés, n. del t.) muestra un aumento del doble en el cáncer de pulmón entre las mujeres que recibieron radioterapia (no fueron evaluadas para tabaquismo).¹⁹ Los datos de pacientes que se sometieron a cirugía conservadora de mama y radioterapia fueron escasos, pero debido a la exposición considerablemente menor del pulmón a la radiación, el riesgo de cáncer pulmonar subsecuente debe ser mínimo, en especial en mujeres no fumadoras. Un estudio reciente sugiere una interacción entre el tabaquismo y la radioterapia para causar cáncer pulmonar subsecuente, en especial con dosis altas de radiación.²⁰ El papel de la quimioterapia y los factores inmunológicos no es claro.²¹

Factores de riesgo y medidas preventivas

Existe un mayor número de pacientes con cáncer pulmonar que antes eran fumadores. Aunque la suspensión del tabaquismo reduce la incidencia del cáncer de pulmón primario y secundario, el riesgo no se aproxima al de los no fumadores hasta que han transcurrido de 10 a 15 años. Por lo tanto, aunque todos los fumadores abandonaran su hábito en el año 1991, ocurrirían por lo menos un millón de muertes más por cáncer de pulmón en los Estados Unidos hasta final del siglo. Existe además un riesgo familiar de cáncer de pulmón, relacionado con factores genéticos y ecogenéticos, al igual que con la mayor exposición al tabaquismo pasivo.²² La Agencia de Protección Ambiental de los EUA (EPA, por sus siglas en inglés, n. del t.) calcula que el tabaquismo pasivo causa alrededor de 3,000 muertes al año por cáncer de pulmón. En enero de 1994 la EPA declaró que la

inhalación pasiva de humo constituye un carcinógeno ambiental e impuso restricciones más estrictas al tabaquismo. Además, esta inhalación de humo no solo causa cáncer de pulmón, sino que también contribuye al desarrollo de infecciones respiratorias y asma en la niñez.

Aquellos fumadores que desarrollan enfisema poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de pulmón. Un estudio ha demostrado que la presencia de obstrucción de las vías respiratorias se correlacionó mejor con el desarrollo posterior de cáncer de pulmón que con factores como la edad y el grado de tabaquismo.²³ El tabaquismo puede provocar enfisema centrolobulillar, que no debe confundirse con el enfisema panlobulillar. Este último aparece en pacientes con deficiencia de α_1 -antitripsina, y el nivel de esta enzima en realidad se encuentra aumentado en los fumadores.

El riesgo de cáncer de pulmón también correlaciona con deficiencias de micronutrientes específicos. En un estudio, los niveles bajos de β -caroteno y de vitamina E se relacionaron con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón durante un periodo de seguimiento de 10 años. Sin embargo, un estudio extenso, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo no encontró reducción en el cáncer de pulmón entre los fumadores varones después de cinco a ocho años de suplementos dietéticos con α -tocoferol o β -caroteno.²⁵ Por lo tanto, los beneficios potenciales y los riesgos de las vitaminas antioxidantes deben esperar los resultados de otros estudios que evalúan en la actualidad las dosis altas y los periodos de administración más largos tanto en hombres como en mujeres fumadores. Importantes evidencias muestran que la vitamina A y los retinoides son inhibidores potentes de la promoción y progresión del cancer epitelial en la carcinogénesis experimental.²⁶ Datos experimentales recientes en líneas humanas de CPCP muestran que un retinoide denominado 4-(N-hidroxifenil)retinamida (HPR) inhibe el crecimiento celular e induce apoptosis (muerte celular programada).²⁷ Esta acción puede permitir la erradicación de células dañadas por el ADN antes de que se establezcan las células premalignas o malignas tempranas.

Se realizó un estudio de quimioprevención de cánceres recurrentes o nuevos en pacientes con neoplasias en estadio I que fueron resecadas [*ver adelante*, Estadificación].²⁸ Después de la cirugía curativa, estos pacientes fueron asignados en forma aleatoria a uno de dos grupos: un grupo control que no recibió tratamiento, y otro que recibió vitamina A en dosis altas durante 12 meses y después otros 12 meses adicionales si no ocurría toxicidad. Los resultados en 307 pacientes mostraron que el palmitato emulsificado de retinol por vía oral (300,000 UI/día) redujo el número de tumores primarios nuevos relacionados con el consumo de tabaco y pudo mejorar la supervivencia libre de enfermedad. Después de un periodo de seguimiento promedio de 46 meses, 56 de 151 pacientes (37 por ciento) que recibieron tratamiento, había tenido recurrencia o un nuevo cáncer, comparado con 75 sujetos controles (48 por ciento). El impacto en la supervivencia general debe ser estudiado aún más. En la actualidad se realiza un estudio amplio, intergrupo, de fase III y doble ciego, patrocinado por el NCI de los EUA, en pacientes con CPNCP en estadio I. Este estudio compara el tratamiento con ácido 13-cis-retinoico (30 mg/día administrados por vía oral durante tres años) con placebo. La recolección y análisis de los datos se terminará en 1999. Por el momento, la quimioprevención con retinoides para los tumores primarios recurrentes del pulmón debe realizarse solo como parte de un protocolo y no como tratamiento estándar.²⁹ Se requieren más estudios para determinar si el tabaquismo por sí u otros factores disminuyen los niveles de estos micronutrientes. Sin embargo, en la actualidad es evidente que la suspensión del tabaquismo es la medida epidemiológica más importante para evitar el cáncer pulmonar.

Cada vez se han reportado más pacientes seropositivos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en los que se desarrolla cáncer de pulmón.³⁰⁻³³ El perfil clínico de estos pacientes incluye menor edad (promedio < 50 años), historia de tabaquismo, adenocarcinoma en más del 50 por ciento de los casos, estadio avanzado en el momento del diagnóstico, cuenta de células T CD4⁺ mayor de 200/ μ l y tiempo de supervivencia breve (alrededor de cuatro meses).

Patogenia

Los adelantos en la comprensión de la regulación genética y de los rearrreglos del genoma han dado lugar a teorías nuevas o unificadas sobre la carcinogénesis.³⁴ Los defectos genéticos, caracterizados por la expresión variable de los oncogenes, dan lugar a subtipos de cáncer con propiedades bioquímicas, morfológicas y de crecimiento distintas y resistencias variables al tratamiento. La patogenia molecular del cáncer de pulmón es muy compleja, e incluye progresión desde la exposición de carcinógenos para formar aductos de ADN, mutaciones persistentes, transformación neoplásica, lesiones preinvasoras y, por último, cáncer invasor.^{35,36}

Existen dos teorías sobre la patogenia del cáncer de pulmón, los modelos multicelular y unicelular. Pearse fue quien postuló inicialmente un modelo multicelular.³⁷ El CPCP, como parte del sistema de captación y descarboxilación de precursores de aminas (APUD), parece derivar de la cresta neural o del neuroectodermo, en tanto que el CPNCP es de origen endodérmico. En condiciones normales, las células APUD se encuentran tanto en órganos endócrinos, como tiroides, glándulas suprarrenales y páncreas, como en órganos no endócrinos, como los del aparato respiratorio y digestivo. En un principio se pensó que el sistema APUD provenía de las células ectodérmicas primitivas y que expresaba funciones neuroendócrinas. Sin embargo, estudios ulteriores demostraron que las células endócrinas APUD del páncreas y del aparato digestivo tenían un origen endodérmico; por tanto, era razonable suponer que las células APUD del pulmón se originaban en el endodermo.

Estos datos han dado lugar a un concepto unitario o unicelular,³⁸ que afirma que todas las células de la mucosa bronquial y los tumores derivados de ella tienen el mismo origen (una célula madre o tronco). Las células endócrinas bronquiales de Kulchitsky con propiedades APUD son un tipo de células diferenciadas. Se considera que el cáncer de pulmón de células grandes se origina de la célula madre, en tanto que el adenocarcinoma, el carcinoma epidermoide y el CPCP se derivan de tres vías que provienen de la célula madre.³⁹ Cada vez es más evidente que el cáncer representa la expansión clonal de etapas normales de diferenciación del sistema celular a partir del cual surgen.⁴⁰ Este origen celular común para las principales formas de cáncer de pulmón podría explicar la producción de polipéptidos biológicamente activos por los tumores que no son de células pequeñas, que se manifiesta por la asociación de varios trastornos endócrinos con este tipo de cáncer [ver tabla 4].

Tabla 4 Manifestaciones clínicas y patológicas del cáncer pulmonar

Tipo	Incidencia (%)	Localización en el pulmón (% de pacientes)	Supervivencia a los cinco años (%)		Localización de la enfermedad en el momento del diagnóstico (% de pacientes)					Síndromes asociados
			Todos los pacientes	Ganglios operables	Pacientes escale-	Ganglios mediastínicos	Hígado	Hueso	SNC	
Epidermoide	25-40	Central (67)	11	40	22	27	8	2	10	Hipercalcemia
Adenocar-cinoma	30-50	Periférico (67)	5	30	48	47	12	17	20	Hipercoa-gulabilidad, ostroartropatía
De células grandes	10	Periférico (67)	4	30	46	42	6	17	13	Ginecomastia Galactorrea
De células pequeñas	15-24	Central (80)	2	5-10	32	70	40	45	15	Producción y secreción inadecuada de HAD Producción ectópica de ACTH Síndrome de Eaton Lambert

Nota: Los porcentajes son promedios de datos publicados; puede haber valores límite muy amplios.
HAD-hormona antidiurética ACTH-hormona adrenocorticotrópica

Varias alteraciones genéticas se han asociado con cánceres pulmonares [ver tabla 5].⁴¹ Una alteración cromosómica no aleatoria, la pérdida del brazo corto del cromosoma 3 [3p(14-23)], se ha observado en la mayoría de las líneas celulares de CPCP obtenidas de lesiones metastásicas de pacientes tratados previamente. Es interesante que esta delección se ha reportado en un tumor primario después del cultivo, junto con mayor expresión del oncogén *c-raf*, que se localiza en el mismo cromosoma.⁴² La pérdida de los alelos en 3p se ha observado también en pacientes con CPNCP, mesotelioma y otros cánceres. Nuevas evidencias sugieren que la delección alelo específicas en los cromosomas 3p y 9p ocurren en la fase más temprana (hiperplasia) en la patogenia del cáncer pulmonar y afectan todas las regiones del aparato respiratorio.^{43,44} El mecanismo de pérdida de este alelo específico no se conoce. Sin embargo, los datos no son aleatorios y pueden identificar marcadores subrogados para estudios de evaluación del riesgo y quimioprevención.

Tabla 5 Alteraciones de genética molecular seleccionadas asociadas con el cáncer pulmonar

Genes anormales	Mutación	Frecuencia de expresión anormal (%)	
		CPNCP	CPCP
Oncogenes <i>K-ras</i> familia <i>myc</i> <i>HER-2/neu</i>	Mutación puntiforme (codón 12) Amplificación/expresión exagerada del ADN	30	No reportado
		10	10-40
	Mayor expresión de p185neu	25	No reportado
Genes supresores de tumores <i>p53</i> <i>Rb</i> <i>3p</i>	Delección	50	80
	Mutación puntiforme		
	Expresión exagerada	15	>90
	Delección	50	90
	Delección		

CPNCP-cáncer pulmonar que no es de células pequeñas

CPCP-cáncer pulmonar de células pequeñas

Se han encontrado alteraciones en la estructura y la expresión del gen del retinoblastoma humano, que es un gen supresor de tumores, en la mayoría de los pacientes con CPCP y en alrededor del 15 por ciento de los que tienen CPNCP.^{45,46} También se ha notificado de la activación mutacional del oncogén *K-ras*, un oncogén dominante que participa en la trasducción de señales, en especial en alrededor del 30 por ciento de los casos de adenocarcinoma pulmonar. Los cánceres *K-ras* positivos tienden a ser menos diferenciados que los cánceres *K-ras* negativos y tienen peor pronóstico a pesar del tratamiento.⁴⁷ Es posible que las mutaciones *K-ras* sean causadas en forma directa por la exposición a carcinógenos del humo del tabaco.⁴⁸ Se han observado mutaciones del gen *p53*, un gen supresor de tumores, tanto en los CPCP como en los CPNCP, y esta parece ser la alteración genética más frecuente, ya que ocurre en más del 50 por ciento de los tumores pulmonares.⁴⁹ Mientras que los estudios realizados en los Estados Unidos no han demostrado asociación entre el tabaquismo y las mutaciones del *p53*, datos de Japón muestran una

correlación significativa con el consumo de cigarrillos durante toda la vida.⁵⁰ El gen *p53* influye tanto en la reparación del ADN como en la diferenciación celular. Las mutaciones somáticas del *p53* pueden tener alguna relación con la patogenia del CPNCP en estadios tempranos, como se ha observado en otras neoplasias. Datos recientes muestran que la expresión exagerada del gen *c-erbB-2/neu* (también conocido como HER-2/*neu*) en cánceres pulmonares primarios y líneas celulares puede correlacionar con más metástasis al promover cambios en las células tumorales dentro de la cascada metastásica.⁵¹

PAPEL DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento pueden tener un papel importante, aún no bien definido, en la proliferación de las células neoplásicas. En las células normales estos factores se unen a receptores glucoproteicos específicos de la superficie celular e inician una cascada equilibrada de reacciones bioquímicas intracelulares. Las células neoplásicas no solo sintetizan y secretan factores de crecimiento, sino que también poseen receptores específicos en sus superficies; por lo tanto, no requieren de una fuente exógena de factores de crecimiento. Se han identificado diversos factores de crecimiento en las células neoplásicas pulmonares: en el CPCP se han identificado el péptido liberador de gastrina (PLG), una hormona tetradecapéptido que también se llama bombesina, y un factor 1 de crecimiento semejante a insulina. En el CPNCP se ha demostrado un factor de crecimiento epidérmico, un factor de crecimiento derivado de plaquetas, un factor-alfa de transformación del crecimiento (FTC-*alfa*) y un factor- β de transformación del crecimiento (FTC- β).⁵² Ciertos componentes del humo de los cigarrillos pueden lesionar a las células neuroendócrinas pulmonares, causando secreción de PLG, lo que ocasiona hiperplasia y quizá degeneración maligna. Por lo tanto, el encontrar aumento en los niveles de PLG en el líquido del lavado broncopulmonar puede ayudar para la detección temprana del cáncer pulmonar.

La amplificación o expresión anormal de protoncogenes que participan en el crecimiento y desarrollo celular normal puede ser necesaria para el desarrollo y mantenimiento del estado neoplásico. Se ha demostrado la presencia de varios oncogenes amplificados en estudio de líneas celulares cancerosas de células pequeñas [*ver antes*, Factores genéticos en la oncogénesis].⁵³ Además, los factores de crecimiento, como el factor- β_1 de transformación del crecimiento (FTC- β_1), pueden aumentar la invasividad y diseminación metastásica del cáncer pulmonar.^{52,54}

Escrutinio y detección temprana

Debido a que el tratamiento del cáncer pulmonar cura a muy pocos pacientes, se ha puesto especial interés en los programas de escrutinio y detección precoz. Sin embargo, no se han establecido normas firmes y uniformes para el escrutinio. Las desventajas potenciales del escrutinio a gran escala incluyen una falsa sensación de seguridad en la personas con riesgo si el método no es sensible y mayor cantidad de pruebas diagnósticas innecesarias si el escrutinio genera muchos resultados falsos positivos.

Tres estudios aleatorios y controlados realizados en los Estados Unidos sugieren que la combinación de radiografía de tórax y examen del material de expectoración son más eficaces que cualquiera de los dos métodos por separado para detectar el cáncer pulmonar en etapas tempranas. Sin embargo, estos estudios encontraron que los programas de detección para cáncer pulmonar no producían ninguna mejoría significativa en la supervivencia, comparad con la evaluación cuando ocurrían síntomas.⁵⁵ En la actualidad el NCI realiza un nuevo estudio sobre escrutinio para revalorar este dato.

El análisis detallado de dos estudios sobre detección realizados en Estados Unidos concluyó que se requieren nuevas y más eficaces técnicas de imagen, otros métodos de detección temprana o tratamiento más eficaz para el cáncer pulmonar incipiente, para reducir la mortalidad del cáncer pulmonar.⁵⁶

El examen citológico del esputo suele ser suficiente para establecer el diagnóstico de cáncer de pulmón, en especial cuando el cáncer se origina en una localización endobronquial proximal, en donde ocurre desprendimiento de células. La muestra con esputo acumulado de tres días aumenta la sensibilidad y se ha empleado en algunos centros. Los tumores bien diferenciados casi siempre pueden diagnosticarse con el estudio citológico, pero los tumores poco diferenciados suelen ser difíciles de clasificar con este método.

El uso de técnicas analíticas modernas ha mejorado el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón. Dichas técnicas permiten el

estudio del líquido y células bronquiales exfoliadas para demostrar cambios malignos antes de que el diagnóstico de cáncer de pulmón pueda confirmarse por microscopía de luz.² Estos estudios analíticos incluyen el uso de anticuerpos monoclonales contra marcadores de diferenciación (v.gr., antígenos glucolípidos expresados en células cancerosas) y productos tumorales específicos (v.gr., mucina, proteínas de la matriz y surfactante). Otros marcadores potenciales que pueden servir de ayuda en la detección precoz del cáncer pulmonar incluyen una ploidía anormal del ADN, las alteraciones citogenéticas, los oncogenes y productos de éstos y los niveles elevados de poliaminas, nucleósidos y factores de crecimiento celular. En un estudio, las muestras de esputo recogidas dos años antes de que el cáncer de pulmón apareciera clínicamente se tiñeron positivamente en el 91 por ciento de los casos.⁵⁷ La especificidad de esta técnica fue del 88 por ciento; es decir, el 88 por ciento de las muestras recogidas de pacientes que permanecían sin cáncer durante los dos años posteriores tuvieron una prueba negativa. En otro estudio, se detectaron mutaciones K-ras en el codón 12 en muestras de líquido de lavado broncoalveolar en pacientes con CPNCP, incluyendo en los que se sospechaba el cáncer pero no se tenía confirmación histológica.⁵⁸ La sensibilidad y la especificidad fueron ambas del 100 por ciento para el diagnóstico de cáncer pulmonar con mutación K-ras positiva en los pacientes en los que se tenía tejido tumoral. La aplicación de esta herramienta de traducción para mejorar la exactitud del escrutinio podrá estar disponible en el futuro.

Diagnóstico

SINTOMAS DE PRESENTACION

Los pacientes con cáncer pulmonar tienen manifestaciones que se relacionan con la magnitud de la enfermedad, incluyendo manifestaciones regionales y locales, signos y síntomas de enfermedad metastásica, y varios síndromes paraneoplásicos relacionados en forma indirecta a la neoplasia. Las características más comunes de la primera categoría incluyen tos, hemoptisis, sibilancias o estridor, disnea o neumonitis por obstrucción (con fiebre y expectoración) y dolor torácico. Las metástasis mediastinales pueden causar ronquera (compresión del nervio laríngeo recurrente), síndrome de la vena cava superior (VCS) y arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca por derrame pericárdico o tamponade. Los derrames pleurales causan disnea, y con frecuencia dolor torácico. Existen muchos signos y síntomas de enfermedad metastásica, dependiendo de los sitios de diseminación de la enfermedad. Los signos y síntomas que se relacionan de modo indirecto con la neoplasia incluyen debilidad y fatiga generalizada, anorexia y pérdida de peso y diversos síndromes paraneoplásicos que no son únicos del cáncer de pulmón. Los síndromes paraneoplásicos pueden clasificarse como endocrinológicos, neurológicos, esqueléticos (v.gr., dedos en palillo de tambor, osteoartropatía hipertrófica pulmonar), hematológicos, cutáneos y diversos.⁵⁹

EVALUACION CLINICA

El examen broscoscópico, combinado con la biopsia, el cepillado bronquial, o ambas técnicas, son de uso corriente en la evaluación inicial de los pacientes con cáncer de pulmón [ver figura 1]. Este procedimiento permite establecer un diagnóstico histológico en la mayoría de los pacientes con lesiones centrales o proximales. En ocasiones se pueden visualizar lesiones sincrónicas (tumores no relacionados que se presentan en forma simultánea) in situ o invasivas tempranas, que no se sospechaban. La estadificación broncogénica es decisiva para identificar y confirmar las lesiones que afectan a la carina traqueal y a los bronquios proximales (ver adelante).

Figura 1
Diagnóstico del cáncer pulmonar

El broncoscopio rígido permite la observación satisfactoria de la tráquea, la carina traqueal y los bronquios proximales; se pueden obtener biopsias amplias, aunque la técnica es muy molesta para el paciente. El fibrobroncoscopio flexible, de menor calibre, permite valorar los bronquios segmentarios y los subsegmentarios. Con este tipo de broncoscopio se pueden realizar lavados, cepillados y biopsias endobronquiales. Se obtienen muestras de tejido maligno en el 98 por ciento de las lesiones visibles y en el 50 por ciento de los casos en los que no se observa un tumor primario. Esto último ha aumentado al 75 por ciento con la aplicación de marcadores fluorescentes del tumor, como los derivados de la hematoporfirina.⁶⁰ Las modificaciones que se han hecho al

fibrobroncoscopio han permitido llevar a cabo la punción y aspiración transbronquial de ganglios linfáticos paratraqueales y de otros ganglios mediastinales.⁶¹

Las lesiones pulmonares periféricas suelen diagnosticarse mediante aspiración por punción transtorácica subcutánea y biopsia dirigida mediante fluoroscopia, ultrasonografía o tomografía computada. Sólo el cinco a 10 por ciento de los pacientes en los que se utiliza esta técnica presentan hemorragia y neumotórax. En los enfermos con lesiones redondas pequeñas, recién descubiertas, se recomienda la resección, tanto para fines diagnósticos como terapéuticos, si bien en algunas instituciones se prefiere en un principio la biopsia por punción. Esta última permite diagnosticar con precisión el cáncer en cerca del 90 por ciento de los pacientes, aunque con frecuencia no es de ayuda para la clasificación histológica del tumor por el pequeño tamaño de la muestra. Por ejemplo, puede ser difícil distinguir entre un cáncer de células pequeñas y un tumor carcinoide o un linfoma linfocítico porque todos tienen características morfológicas semejantes.

Los adelantos recientes en instrumentos quirúrgicos con video y endoscópicos han hecho que la cirugía toracoscópica con ayuda de video se popularice como un método seguro para el diagnóstico de lesiones pulmonares y tumores a nivel pleural. En una serie grande se notificó una mortalidad de uno por ciento y una exactitud diagnóstica de 99 por ciento con este método.⁶² Se están realizando estudios para comparar la toracoscopia con video con los procedimientos diagnósticos y con el tratamiento convencional, porque el papel de este nuevo procedimiento se ha ampliado para incluir el tratamiento del cáncer pulmonar primario, de los derrames pleurales y del neumotórax recurrente.⁶³ La principal ventaja de la toracoscopia sobre la toracotomía tradicional es que no requiere una incisión grande, con su morbilidad asociada. Con este procedimiento es posible obtener una visualización excelente de todo el pulmón y de la pleura.⁶⁴ Nuevas aplicaciones incluyen la facilitación de la estadificación antes de la terapia neoadyuvante (ver adelante). Este procedimiento es especialmente útil en pacientes con deterioro de la función respiratoria, en ancianos y en pacientes con otros padecimientos concomitantes. Un beneficio paralelo es la menor estancia hospitalaria, con reducción de costos para el paciente y el sistema de atención para la salud.

SUBTIPOS DE CANCER

Las manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón varían de acuerdo al subtipo histológico [ver tabla 4].

Carcinoma epidermoide

Los carcinomas epidermoides se originan en los bronquios principales o sus divisiones primarias (origen central) en dos tercios de los casos y, por tanto, suelen detectarse mediante el examen citológico del esputo. Estos tumores tienen tendencia al crecimiento lento y en muchos casos alcanzan gran tamaño. Con frecuencia ocurre hemoptisis y obstrucción bronquial con atelectasias asociadas, disnea y fiebre por neumonitis. Se asocian con cavitación, que fácilmente se observa en las radiografías de tórax, en el 20 por ciento de los pacientes. Alrededor de un tercio de los carcinomas son poco diferenciados y muestran un mayor potencial para la diseminación a distancia, sobre todo al intestino delgado. Aproximadamente el 50 por ciento de las lesiones bien diferenciadas o moderadamente bien diferenciadas producen metástasis, sobre todo en el tórax.

Adenocarcinoma

Los adenocarcinomas se originan en la periferia pulmonar en dos tercios de los casos; sin embargo, se está observando un aumento en el número de adenocarcinomas centrales. La diversidad de los tipos de células del adenocarcinoma refleja que proviene de glándulas bronquiales, células de reserva y otras células de la mucosa. Los adenocarcinomas con frecuencia se manifiestan como nódulos subpleurales; tienen tendencia a invadir la pleura y a producir derrame pleural que casi siempre contiene células malignas. En casi el cinco por ciento de los casos se encuentran nódulos pleurales múltiples sin derrame pleural. El adenocarcinoma pulmonar puede ser difícil de diferenciar del mesotelioma maligno o del adenocarcinoma de otros órganos que han producido metástasis, sobre todo de mama o páncreas. El examen con el microscopio electrónico y con métodos de tinción inmunohistoquímica son decisivos para el diagnóstico correcto. Las células del mesotelioma maligno tiñen negativo para el antígeno carcinoembrionario (comparado con la tinción positiva del adenocarcinoma) y muestran tinción intensa para queratina, en especial en la región perinuclear (las células del adenocarcinoma suelen teñir en forma positiva para la queratina en la periferia celular). Los adenocarcinomas pulmonares casi siempre producen metástasis en una etapa temprana, preferentemente en el

cerebro (en más del 50 por ciento de los casos) y en el pulmón contralateral, hígado, glándulas suprarrenales y hueso; a diferencia de otros carcinomas pulmonares, el cerebro puede ser el único lugar de metástasis. Cerca del 60 por ciento de los nódulos periféricos solitarios se identifican como adenocarcinomas.

Los carcinomas bronquioloalveolares son un subtipo heterogéneo de adenocarcinomas de las regiones bronquioloalveolares terminales que derivan de los neumocitos tipo II, de las células de Clara, o de las células bronquiolares ciliadas. El tumor consiste en una mezcla de proyecciones glandulares y papilares y tiene tendencia a crecer sobre las superficies existentes, diseminándose a través de las vías respiratorias, más que por invasión local.⁶⁶ Este patrón de diseminación se relaciona con la producción de esputo voluminoso, así como numerosas metástasis pulmonares bilaterales pequeñas o miliares.

Los carcinomas de células bronquioloalveolares típicos tienen bordes irregulares, mientras que casi todos los demás adenocarcinomas tienen bordes tumorales bien definidos y suelen tener zonas centrales de cicatrización. Se han observado dos tipos histopatológicos de carcinoma de células bronquioloalveolares.⁶⁷ El tipo 1 se asocia a un exceso de producción de mucina (tanto macroscópica como microscópicamente) y es probable que tenga un origen multicéntrico; tiene un pronóstico desfavorable y la supervivencia a los cinco años es del 26 por ciento. El tipo 2, que es más frecuente (casi el 70 por ciento de los casos), produce menor cantidad de moco y es probable que se origine en un solo sitio, tiene un mejor pronóstico y la supervivencia a los cinco años es del 72 por ciento. Además, la mitad de los pacientes con carcinoma tipo 2 están asintomáticos. Algunos enfermos presentan tipos histopatológicos mixtos, su pronóstico por lo general es pobre.

Carcinoma de células grandes

Los carcinomas de células grandes suelen originarse en la periferia pulmonar y por lo general se manifiestan por una masa tumoral grande y voluminosa. Desde el punto de vista microscópico, el tumor está compuesto por células anaplásicas grandes que forman nidos sólidos o láminas y conglomerados; no hay diferenciación a células escamosas epidermoides ni formación de acinos, glándulas o mucina abundante. Los carcinomas de células gigantes y de células claras son una variante del carcinoma de células grandes y constituyen cerca del 10 por ciento de los casos. Con el empleo del microscopio electrónico y las técnicas inmunohistoquímicas, muchos tumores que anteriormente se consideraban de células grandes pueden reclasificarse como adenocarcinomas, carcinomas epidermoides o una combinación de ambos. Los carcinomas de células grandes tienen un comportamiento clínico similar a los adenocarcinomas y producen metástasis en etapa temprana, sobre todo en el sistema nervioso central.

Carcinoma de células pequeñas

Los carcinomas de células pequeñas casi siempre tienen un origen central. Se caracterizan por crecimiento de la submucosa y una alta frecuencia de invasión linfática, en especial de los ganglios linfáticos del mediastino, lo cual a veces da lugar al diagnóstico incorrecto de linfoma maligno por la adenopatía mediastinal prominente, que probablemente es la causa más común de síndrome de la VCS. La hemoptisis no es frecuente, pero pueden ocurrir atelectasias. La mucosa bronquial con frecuencia es normal, pero una biopsia aleatoria puede ser positiva. Es difícil determinar microscópicamente el sitio de origen. Las células malignas crecen en forma de cordones, láminas, trabéculas o pequeños acúmulos en forma de uvas que están separados por estroma delgado, vascular y fibroso.

Hay tres tipos de CPCP, que pueden subdividirse en subcategorías: el CPCP clásico, el carcinoma mixto de células pequeñas y grandes y el carcinoma de células pequeñas combinado.⁶⁸ El término CPCP de tipo clásico se emplea actualmente para describir los subtipos habituales: carcinoma de células en avena o linfocitoide y la variante de células intermedias. El subtipo linfocitoide o de células en avena (50 a 60 por ciento de los casos) se caracteriza por células que tienen un tamaño doble o triple del de un linfocito y debe diferenciarse de otros tumores de células pequeñas, como el llamado tumor de células azules. Estos tumores se tiñen de azul con hematoxilina y eosina e incluyen el linfoma de células pequeñas (linfocíticos), el neuroblastoma, el sarcoma de Ewing, el rhabdomyosarcoma y los tumores carcinoides. Es característico observar en la muestra de biopsia el llamado artefacto de aplastamiento, que produce la imagen clásica de células en avena, en virtud de que las células del CPCP son muy sensibles a la manipulación. Con frecuencia se observan mitosis y fácilmente se produce necrosis, pero sin cavitación ni hemorragia, como en el carcinoma de células epidermoides. Con respecto a su morfología, las células tienen escaso citoplasma y un núcleo hiper cromático

o vesicular blando, que contiene cromatina dispersa y nucléolos no bien definidos.

El subtipo de células intermedias (30 a 50 por ciento de los casos), anteriormente denominados poligonal, tiene un patrón celular fusiforme similar al del subtipo de células en avena. Las células son más grandes, contienen más citoplasma y presentan una forma y disposición más variable que las células en avena, pero poseen características nucleares similares. Con frecuencia este subtipo se diagnostica de forma errónea como carcinoma de células grandes. Sin embargo, este último presenta un núcleo prominente y citoplasma más abundante.

El segundo tipo de CPCP (10 a 15 por ciento de los casos) es el carcinoma mixto de células grandes y pequeñas, que a veces es muy difícil de diagnosticar. Se encuentran células pequeñas típicas mezcladas con acúmulos múltiples de células grandes que tienen nucleolos prominentes y citoplasma abundante. Los pacientes con este subtipo de tumor, que es denominado tipo celular variante por la morfología y características del cultivo celular, responde poco al tratamiento, a diferencia de los pacientes con los otros subtipos.⁶⁹

El tercer tipo de CPCP corresponde a los llamados carcinomas de células pequeñas combinados, que son muy poco frecuentes (dos por ciento de los casos). Las combinaciones más comunes son carcinoma epidermoide y de células pequeñas y, menos, adenocarcinoma y carcinoma de células pequeñas. Es más frecuente observar estas combinaciones en la muestra de biopsia obtenida después de la recurrencia o en la autopsia, que en las muestras quirúrgicas de los pacientes que no han recibido tratamiento.

El cáncer de pulmón de células pequeñas produce metástasis difusas en etapas tempranas; casi el 70 por ciento de los pacientes presentan enfermedad diseminada desde el principio. La afección metastásica se presenta principalmente en mediastino, hígado, hueso y médula ósea, sistema nervioso central, glándulas suprarrenales, ganglios linfáticos abdominales, páncreas y otros órganos endócrinos. Una cuarta parte de los casos con metástasis óseas muestran reacción osteoblástica (aumento en la densidad del hueso), similar a la que se observa en el cáncer metastásico de mama y de próstata. Debe tenerse en cuenta que, durante el tratamiento, la aparición de mayor captación del radioisótopo o de alteraciones en la gammagrafía ósea indicativas de lesiones osteoblásticas, pueden representar una respuesta exacerbada y no la progresión del tumor. Las lesiones óseas nuevas pueden corresponder a la cicatrización de micrometástasis no detectadas en los primeros estudios.⁷⁰ Sin embargo, es más frecuente observar respuestas de reactivación en el cáncer metastásico de mama y próstata.

Los tumores de células pequeñas tienen una notable propensión a producir alteraciones metabólicas(ver adelante), lo cual demuestra que era incorrecta la antigua designación de estos tumores como indiferenciados. El tumor de células pequeñas constituye una masa muy funcional y diferenciada capaz de producir una serie de polipéptidos y otros productos que dan lugar a diferentes síndromes paraneoplásicos [ver tabla 2].

Los carcinomas de células pequeñas del tipo de células en avena o linfocitoide también pueden tener su origen en lugares extrapulmonares. Los más frecuentes incluyen esófago, estómago, páncreas, faringe, glándulas salivales, intestinos y piel. Estos tumores se derivan del sistema APUD [ver antes, Clasificación histológica] y muestran rasgos histoquímicos, endócrinos y ultraestructurales característicos. El pronóstico es muy variable y depende del órgano afectado; los carcinomas que se originan en el esófago producen metástasis difusas, en tanto que los tumores de piel o glándulas salivales no dan metástasis difusas y pueden curarse si se realiza la resección quirúrgica en una etapa temprana.⁷¹ Los carcinomas de células pequeñas originados en la piel, llamados tumores de células de Merkel, se diferencian de las metástasis del CPCP por la presencia de estructuras celulares características que semejan cuerpos de inclusión.⁷² Aunque los tumores de Merkel localizados son curables, tienen un elevado potencial para diseminarse, similar al del CPCP.

Otros subtipos

Los carcinomas pulmonares cicatriciales son principalmente carcinomas pulmonares que se originan en zonas de inflamación, infarto o daño por agentes tóxicos y afectan con mayor frecuencia a la periferia del pulmón. Son especialmente frecuentes en pacientes con esclerodermia. Desde el punto de vista histológico, casi todos son adenocarcinomas. Cerca de la mitad de los casos se detectan como tumores malignos metastásicos de origen desconocido en pacientes cuyas radiografías de tórax son negativas;

estas neoplasias suelen diagnosticarse sólo en las necropsias.⁷³ Los tumores de Pancoast, también denominados tumores del surco superior, ocurren en el apex del pulmón y son principalmente adenocarcinomas o carcinomas epidermoides. Clínicamente producen el síndrome de Pancoast, causado por invasión local de la primera costilla, plexo braquial (con dolor relacionado) y ganglio estrellado, causando el síndrome de Horner.

Los tumores carcinoides pulmonares, al igual que los carcinomas de células pequeñas, pertenecen a la misma familia que los apudomas y se derivan de las células de Kulchitsky, ampliamente esparcidas en el epitelio bronquial normal. Los tumores carcinoides, en ocasiones denominados adenomas bronquiales, presentan gránulos centrales densos, secretan polipéptidos con actividad hormonal y en ocasiones se manifiestan como parte de un síndrome de neoplasia endócrina múltiple. Se consideran la contraparte benigna del CPCP, poseen una velocidad de crecimiento baja, al igual que de mitosis, y una frecuencia de curación elevada después de la resección (90 por ciento a 10 años). Los carcinoides no se relacionan con el tabaquismo ni con otros factores ambientales, son relativamente raros (5 por ciento de todos los carcinomas pulmonares) y son dos veces más frecuentes en las mujeres que en los varones. Así mismo, aparecen en un grupo de edad más joven que los carcinomas de células pequeñas: la mayoría de los pacientes que desarrollan carcinoides son menores de 40 años, mientras que los individuos con carcinomas de células pequeñas son mayores de esta edad. En la mitad de los casos se originan en la periferia pulmonar. El síndrome carcinoide, aunque desde el punto de vista clínico es muy espectacular, es raro, y se presenta en el uno a dos por ciento de los casos. Del 15 al 25 por ciento de los tumores pulmonares se describen como atípicos y muestran pleomorfismo celular y mitosis frecuentes. A este grupo de tumores se les denomina tumores neuroendócrinos bien diferenciados (tumores de células de Kulchitsky tipo II), y pueden clasificarse entre los tumores carcinoides típicos (tumores de células de Kulchitsky tipo I) y los CPCP más comunes (tumores de células de Kulchitsky tipo III).⁷⁴ El pronóstico de estos enfermos es más desfavorable que para los que presentan tumores carcinoides típicos, ya que las metástasis son frecuentes. En una serie de pacientes con tumores carcinoides atípicos localizados, la mortalidad a cinco años fue del 27 por ciento,⁷⁵ y otro estudio notificó un 65 por ciento de supervivencia a cinco años después de la cirugía.⁷⁶

ESTADIFICACION

La clasificación TNM (tumor, ganglios, metástasis) es la que se utiliza para estadificar el cáncer de pulmón [ver tabla 6]; se basa en el tamaño, la localización y la extensión regional del tumor primario (T), la localización de los ganglios linfáticos regionales malignos que drenan la región (N); y si hay o no metástasis a distancia (M). La clasificación en tres etapas tradicionales de la *American Joint Committee on Cancer* (AJC) se ha modificado a un sistema de cuatro estadios, propuesto en el Sistema de Clasificación Internacional en los años 80.⁷⁷ Los nuevos términos de la clasificación incluyen la afección T₄ y N₃ y grupos clínicos más significativos que distinguen entre enfermedad localmente avanzada y que es potencialmente resecable (estadio IIIA) y enfermedad que no es resecable en forma definitiva (IIIB).

Tabla 6 Tratamiento y pronóstico del cáncer de pulmón que no es de células pequeñas

Estadio (%)	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Supervivencia a cinco años (%)*
I (10)	T1 No (lesión nodular): lobectomía (resección segmentaria si mala función pulmonar) T2 No: lobectomía	No	Experimental	T1 No: 45-80 T2 No: 35-65
II (10)	T1 N1 o T2 N1: lobectomía; la neumonectomía suele ser necesaria cuando los ganglios hiliares están claramente afectados	Puede reducir la recurrencia local, pero no afecta a la supervivencia	Experimental	T1 N1: 20-52 T2 N1: 20-40
IIIA (10)	T3 (potencialmente resecable): resección radical de las lesiones de la pared torácica; se utiliza después de RT de tumores de Pancoast	Se utiliza después de cirugía; puede reducir la recurrencia local; se usa en el preoperatorio para tumores de Pancoast	Se combina con RT y cirugía ⁺	T3 (pared torácica): 30-55 T3 (tumor de Pancoast): 20-40
	N2 (potencialmente resecable): resección radical de la enfermedad intraganglionar temprana; no está indicada en ganglios fijos o en extraganglionar	Se utiliza después de cirugía; puede reducir la recurrencia local; se usa en el preoperatorio en algunos pacientes con enfermedad intraganglionar temprana	Se combina con RT y cirugía ⁺	N2: 10-50
IIIB (20)	T4, N3, o ambos (no resecable)	Tratamiento convencional paliativo del dolor, hemoptisis, atelectasias, ronquera, síndrome de VCS	Combinado con RT*	Promedio 30 semanas
IV (40)	No indica	Util para aliviar el dolor u otros problemas locales	Tasa de respuesta del 30 al 40%; posible prolongación de la supervivencia	Promedio 13-18 semanas

RT-radioterapia VCS-vena cava superior

* La supervivencia es mayor en pacientes estadificados por cirugía y no por clínica.

+ Los estudios aleatorios muestran mayor supervivencia cuando se añade quimioterapia a la radioterapia, cirugía o ambas.

Recientemente, el *American Joint Committee on Cancer* y la *Union Internationale Contre le Cancer* han realizado revisiones al

sistema internacional para estadificar el cáncer pulmonar.^{77a} Los cambios, que son mínimos, se realizaron para identificar grupos de pacientes con pronósticos y opciones de tratamiento semejantes. El nuevo sistema de clasificación es como sigue: estadio IA: T1NoMo, estadio IB: T2NoMo, estadio IIA: T1N1Mo, estadio IIB: T2N1Mo y T3NoMo, y estadio IIIA: T3N1Mo, T1N2Mo, T2N2Mo y T3N2Mo. La clasificación del estadio IIIB y estadio IV sigue sin cambio (i.e., estadio IIIB: T4, cualquier N, Mo y cualquier T, N3,Mo, estadio IV: cualquier T, cualquier N, M1).

Sistema internacional de estadificación del cáncer de pulmón					
Estadio	TNM	Estadificación clínica		Estadificación quirúrgica	
		Supervivencia promedio (meses)	Supervivencia a cinco años (%)	Supervivencia promedio (meses)	Supervivencia a cinco años (%)
I	T1 No Mo T2 No Mo	48	48	>60	63
II	T1 N1 Mo T2 N1 Mo T3 No Mo	20	28	39	43
IIIA	T1-3 N2 Mo T3 N1 Mo	12	12	22	30
IIIB	N3 (cualquier T) Mo T4 (cualquier N) Mo	9	3	9	3
IV	M1 (cualquier T o N)	5	2	5	2

La etapa TNM se relaciona directamente con el pronóstico en el CPNCP. Datos previos no demostraron alguna relación entre el CPCP y la clasificación TNM, pero otros estudios en los que se han empleado múltiples modalidades terapéuticas, sobre todo en los tumores en estadio precoz, han puesto en duda este punto [ver adelante, Tratamiento del cáncer pulmonar de células pequeñas]. Sin embargo, sigue siendo más práctico clasificar al CPCP como circunscrito o diseminado. El tipo circunscrito es el tumor circunscrito a un hemitórax, incluso al mediastino y ganglios escalenos ipsilaterales; los tumores diseminados son los que afectan a otros lugares, como a los ganglios hiliares contralaterales y también incluyen al derrame pleural.

Los estudios que se realizan para la clasificación incluyen tomografía computada de cráneo, tórax y parte superior del abdomen (incluyendo hígado y glándulas suprarrenales) y gamagrafía ósea con tecnecio-99m [ver tabla 7]. La tomografía de emisión de positrones (TEP), aunque costosa, en etapa de investigación y aún no muy accesible, ha demostrado ser útil para detectar metástasis de ganglios linfáticos torácicos, con tasas de sensibilidad y especificidad del 83 por ciento y 82 por ciento, respectivamente, comparado con 43 y 85 por ciento para la TC según un estudio reciente.⁷⁸ Las técnicas quirúrgicas que se utilizan con el mismo fin son mediastinoscopía, mediastinotomía, toracoscopia ayudada con video y toracotomía en algunos casos. Además, es de gran importancia realizar una exploración física minuciosa, ya que el cáncer de pulmón con frecuencia origina metástasis en piel, tejido subcutáneo y ganglios linfáticos en los estadios tempranos.

Tabla 7 Pruebas apropiadas para la valoración diagnóstica del cáncer de pulmón que no es de células pequeñas

Estadio clínico*	Pacientes (%)	Manifestaciones iniciales	TC tórax*	TC cráneo	Gamagrama óseo	Mediastinoscopía
I	10	Lesión primaria aislada	Sí	No	No	No, si la TC es negativa Sí, si la TC es positiva
II	20	Afección de ganglios hiliares y bronquiales	Sí	Sí	Sí	Sí ⁺⁺
IIIA IIIB	30	Afección de ganglios mediastínicos o de la pared torácica (T3) Unvasión vena cava superior, pericardio, pleura, hueso o carina (T4), adenopatía supraclavicular	Sí	Sí	Sí	Sí [§]
IV	40	Enfermedad extratorácica	No ^{II}	Sí	Sí	No

Nota: Todos los estudios diagnósticos citados se llevan a cabo en pacientes con CCP, excepto la mediastinoscopía, la cual sólo se utiliza en determinados casos. La selección actual de los estudios diagnósticos depende del paciente y la institución *ver también figuras 3 y 4*].

* Basado en el examen físico, pruebas de laboratorio y radiografías y gamagramas estándar.

+ Incluyendo también evaluación del hígado y abdomen superior (suprarrenales).

++ El riesgo de metástasis mediastinales aumenta el estadio II.

§ La biopsia de ganglios mediastinales aclarará si el paciente tiene enfermedad IIIA potencialmente extirpable o IIIB, no resecable.

II Puede hacerse en casos seleccionados para evaluar todos los sitios posibles de metástasis, como el pericardio.

VCS-vena cava superior.

La tomografía computada tiene más sensibilidad que las radiografías simples o la tomografía estándar, porque las imágenes transversales permiten visualizar el parénquima pulmonar sin que se superpongan las imágenes de costillas, vértebras, diafragmas, corazón y vasos del hilo pulmonar, y ya que con ella se obtiene mejor contraste y resolución. La tomografía computada permite detectar lesiones de 3 a 4 mm. Sin embargo, conforme aumenta la sensibilidad, disminuye la especificidad: del 20 al 60 por ciento de las ganglios extirpados que se han detectado por tomografía computada son granulomas benignos (por lo general, no calcificados) o ganglios linfáticos pleurales o bronquiales.

Las imágenes por resonancia magnetica con gadolinio y la TC de cráneo con medio de contraste son útiles para estadificar pacientes con CPCP, ya que el sistema nervioso central puede ser el único sitio con metástasis, incluso en los enfermos sin alteraciones neurológicas. En un estudio se encontró este hallazgo en un 10 por ciento de los pacientes examinados que tenían

CPCP.⁷⁹ En los enfermos con CPCP en estadio limitado no se realiza de rutina aspiración y biopsia de la médula ósea. Cuando existen metástasis a la médula ósea por lo general la deshidrogenasa láctica (DHL) sérica está elevada. En los enfermos que se encuentran en estadio I del CPNCP, ni la tomografía computada sistemática del cerebro y del hígado ni las gamagrafías óseas son costeables, porque raras veces se detectan metástasis cuando no hay síntomas de cáncer de pulmón ni alteraciones en los estudios de laboratorio. Sin embargo, se recomiendan estos estudios para todos los pacientes con CPCP porque en más de la mitad ocurren metástasis asintomáticas.

La TC del mediastino es importante para determinar el estadio del cáncer pulmonar; se consideran anormales los ganglios que tienen 1.5 cm de diámetro o más y deben examinarse con mediastinoscopía (ver adelante) si se espera administrar tratamiento multimodal. La TC de tórax puede detectar engrosamiento pericárdico u otras alteraciones pericárdicas que indiquen enfermedad local avanzada y que son comunes en pacientes con CPCP.⁸⁰ También puede medirse disminución de la luz bronquial con esta técnica, su presencia después del tratamiento suele indicar tumor persistente o recaída.

La mediastinoscopía está indicada en los pacientes con ganglios aumentados de tamaño detectados por TC [ver figura 3]. Estos ganglios pueden ser positivos para cáncer o estar aumentados de tamaño por cambios granulomatosos o inflamatorios. Los enfermos que tienen CPNCP periféricos con lesiones menores de 3 cm (T₁) y aquéllos en quienes las radiografías indican que el tumor no ha afectado al mediastino, no suelen requerir de mediastinoscopía antes de la intervención quirúrgica, los hallazgos son negativos en el 90 por ciento o más de los casos. Sin embargo, este procedimiento se realiza con frecuencia en protocolos de investigación, incluso con lesiones T₁.

Figura 3
Cadenas ganglionares en el tórax

La mediastinoscopía anterior (también denominada mediastinotomía o procedimiento de Chamberlain) se utiliza para examinar los ganglios linfáticos que no son accesibles al mediastinoscopio cervical; estos ganglios están localizados en la ventana aórtico-pulmonar (A-P), y cuando el cáncer afecta al lóbulo superior del pulmón izquierdo son los primeros ganglios que drenan la región. El procedimiento requiere de una incisión pequeña en el segundo espacio intercostal izquierdo, la cual permite inspeccionar directamente y obtener muestras de tejido de la ventana A-P. Recientemente se ha usado en algunas instituciones la toracoscopía asistida por video (ver antes) para evaluar el mediastino.

VIGILANCIA DE LA MAGNITUD DE LA ENFERMEDAD

Los marcadores biológicos del cáncer de pulmón son sustancias producidas por las células tumorales u originadas por la presencia del tumor. Estas sustancias son hormonas, fetoproteínas, antígenos de membrana de la superficie celular, enzimas y compuestos como las poliaminas.⁸¹ Son útiles para valorar la evolución clínica de la enfermedad antes, durante y después del tratamiento [ver figura 4]. Las concentraciones de los marcadores tumorales correlacionan por lo general con la masa total del tumor, aumentan al progresar el cáncer y disminuyen cuando se administra un tratamiento satisfactorio. Estos marcadores biológicos son particularmente útiles cuando no es posible visualizar el tumor debido a su localización, como en el caso de las metástasis silentes, o cuando existen complicaciones como neumonía, atelectasias o fibrosis local producida por la radioterapia.

Figura 4
Niveles de ACE y extensión del cáncer pulmonar

El antígeno carcinoembrionario (ACE) ha sido de especial utilidad para valorar el cáncer de pulmón: su concentración se encuentra elevada en el 50 por ciento de los pacientes con CPNCP y en el 60 por ciento de los que tienen CPCP, y se observan

concentraciones más altas en individuos con enfermedad metastásica que en los que tienen tumores limitados al tórax. En un estudio se detectaron concentraciones de ACE mayores de 50 ng/ml sólo en los enfermos con CPCP que había originado metastasis en el hígado.⁸²

Los niveles del antígeno tumoral CA125, que están elevados en un alto porcentaje de pacientes con cáncer de ovario, también aumentan en los pacientes con cáncer pulmonar. El antígeno CA125 es identificado por el anticuerpo monoclonal OC125, que originalmente fue obtenido al inmunizar ratones con líneas celulares de cáncer de ovario. En un estudio realizado en 95 pacientes con cáncer pulmonar, el antígeno CA125 estuvo elevado en el 30 por ciento de los pacientes con adenocarcinoma, en el 38 por ciento de los individuos con carcinoma epidermoide y en el 60 por ciento de aquellos con CPCP.⁸³ Se han usado otros marcadores tumorales, incluyendo la enolasa específica de neuronas, que está elevada especialmente en pacientes con CPCP.⁸⁴

Un marcador biológico poco habitual del cáncer pulmonar es la leucocitosis acompañada de eosinofilia. También puede ocurrir eosinofilia en otras neoplasias, quizá como resultado de invasión de la médula ósea o de necrosis tumoral; sin embargo, se ha demostrado que las células neoplásicas pulmonares producen factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) in vivo, y este mecanismo puede ser el responsable de la leucocitosis y de la eosinofilia en los pacientes con cáncer pulmonar.⁸⁵ En dos pacientes con eosinofilia muy intensa secundaria a CPNCP se demostraron concentraciones altas de FEC-GM biológicamente activo en el líquido pleural que contenía células neoplásicas. Además, la leucocitosis y la eosinofilia son frecuentes en pacientes que reciben FEC-GM recombinante para el tratamiento de la granulocitopenia.

PRONOSTICO

El pronóstico del cáncer de pulmón, que por lo general se determina por el tiempo de supervivencia, correlaciona por lo menos con cuatro factores:^{86,87} extensión de la enfermedad, categoría histopatológica, estado funcional y tasa de crecimiento del tumor. El estado funcional se estadifica según el método del *Eastern Cooperative Oncology Group* que se basa en los síntomas y actividad del paciente: 0, no hay síntomas incapacitantes; 1, el paciente tiene síntomas, pero puede caminar; 2, el paciente está encamado menos de la mitad del día; 3, el paciente está encamado más de la mitad del día, y 4, el paciente se encuentra encamado y requiere de asistencia para sus actividades. El estado funcional no siempre correlaciona con la extensión de la enfermedad. La extensión de la enfermedad se refiere al estadio, más específicamente a la categoría TNM;^{77,88,89} la correlación con la categoría TNM permite establecer un pronóstico más exacto, lo mismo que la determinación de los estadios por medios quirúrgicos (mediastinoscopia), cuando se compara con la determinación clínica de los mismos.⁹⁰ En general, cuanto más avanzada está la enfermedad, peor es el pronóstico [ver figura 5].

Figura 5
Supervivencia en el cáncer pulmonar

Los esfuerzos para correlacionar la etapa histopatológica del CPNCP con el pronóstico han provocado resultados conflictivos. La mayor parte de los estudios han demostrado un mejor pronóstico para los pacientes con carcinoma epidermoide en el estadio I que para aquellos con adenocarcinoma; sin embargo, en un estudio se encontraron resultados opuestos,⁹¹ y en otros dos no se encontró correlación.^{88,90} La mayoría de los cánceres son poco diferenciados, independientemente del tipo celular, y suelen tener menores tasas de supervivencia que los bien diferenciados. Sin embargo, todos los estudios concuerdan en que el CPCP tiene peor pronóstico que el CPNCP. Los subgrupos histológicos de CPNCP se agrupan juntos para las decisiones terapéuticas.

El análisis multivariado se ha utilizado para correlacionar el pronóstico de pacientes con CPNCP con determinadas características clínicas y de laboratorio. Por ejemplo, un estudio amplio identificó determinadas características pronósticas negativas en casos de enfermedad metastásica, incluyendo el nivel elevado de deshidrogenasa láctica (DHL) en el suero, la presencia de metástasis óseas o en dos o más sitios extratorácicos además del hueso, y el pobre estado funcional.⁹² La supervivencia promedio fue más prolongada en forma significativa en los pacientes con el menor número de factores pronósticos adversos. Por ejemplo, la supervivencia promedio fue de seis meses para aquellos casos con dos o tres factores pronósticos adversos, de 13 meses en

aquellos con uno y de 19 meses en los que no tuvieron ninguno. Así mismo, se encontró que la supervivencia promedio medida desde el día 70 del comienzo de la quimioterapia fue más prolongada en pacientes con tumores que respondieron a la quimioterapia (15 meses) en relación con aquellos tumores que no mostraron regresión (seis meses). Los factores pronósticos adversos en pacientes con CPCP con enfermedad avanzada incluyen sexo masculino, edad avanzada, anemia, niveles séricos elevados de DHL y fosfatasa alcalina, hiponatremia y nivel sérico bajo de albúmina. Se han desarrollado diferentes índices pronósticos multivariados, cuya utilidad se está evaluando en la actualidad.

Diversos marcadores tumorales han sido empleados para evaluar el pronóstico. En un estudio, los niveles séricos elevados de CA125 correlacionaron con la extensión de la enfermedad, por lo que fueron útiles para determinar el pronóstico.⁸³ Entre todos los pacientes evaluados en este estudio, aquellos con niveles normales de CA125 tuvieron una supervivencia promedio de más de cuatro años, mientras que aquellos con niveles elevados tuvieron una supervivencia promedio de sólo dos años.

En la actualidad se realizan estudios para evaluar el pronóstico del CPNCP en estadio I en relación con diversos parámetros, incluyendo la variedad histopatológica, los marcadores genéticos moleculares, los marcadores de diferenciación, los marcadores de proliferación y los marcadores de posibilidad metastásica.⁹³ Por ejemplo, los pacientes con CPNCP resecado cuyos tumores fueron negativos para la mutación *K-ras* sobrevivieron más que los que tuvieron tumores positivos a dicha mutación.⁹⁴ El papel de la quimioterapia adyuvante en estos pacientes con mal pronóstico es motivo de investigación.

Tratamiento del cáncer de pulmón que no es de células pequeñas

ENFERMEDAD TEMPRANA (ESTADIOS I Y II)

La resección es el tratamiento más eficaz para el cáncer de pulmón, ya que tiene la mayor posibilidad de prolongar la vida del paciente y curarlo [ver tabla 6]. La resección suele consistir en lobectomía radical, en ocasiones neumonectomía y, algunas veces resección en cuña o segmentaria en pacientes con función pulmonar limitada. La posibilidad de extirpación está en relación con la extensión de la enfermedad y el hecho de que se puede resecar por completo, y se determina mediante estudios secuenciales para determinar el estadio de los tumores, de los cuales el más concluyente es la toracotomía. La operabilidad está en relación con el estado general del paciente e incluye la evaluación de su tolerancia a la operación y la cantidad de tejido pulmonar funcional. Antes de la intervención quirúrgica deben valorarse las funciones pulmonares y cardíaca en forma integral.⁹¹

La evaluación de 1,582 pacientes tratados quirúrgicamente en una sola institución durante un periodo de 42 años demostró una tasa de supervivencia a los cinco años del 66 por ciento en los enfermos asintomáticos con cáncer en estadios I y II (detectados por una tele de tórax de rutina), 48 por ciento para otros tumores extirpables en estadios I y II, y 12 por ciento para los casos en estadio III tratados con medidas paliativas.⁹⁵ La mortalidad quirúrgica disminuyó durante el periodo del estudio, y coincidió con los avances en las técnicas quirúrgicas, anestésicas, medidas de apoyo y tratamiento médico. En la actualidad la mortalidad aceptada para la lobectomía es de 2.9 por ciento y para la neumonectomía de 6.2 por ciento, con tasas de complicación de 15 por ciento para ambos procedimientos.⁹⁶ En la tabla 6 se enumeran las tasas de supervivencia a cinco años, las cuales se promediaron con los resultados obtenidos en varios estudios.

El *Lung Cancer Study Group* (LCSG, Grupo de Estudio del cáncer pulmonar de los EUA, n. del t.) evaluó el papel de la resección mínima (i.e., resección en cuña o segmentectomía) para los CPNCP T1 No por medio de toracotomía habitual en un estudio aleatorio. Los resultados muestran que aunque la supervivencia general en un periodo de dos a ocho años es semejante después de resección mínima o de lobectomía, las recurrencias locales son más frecuentes después del primer procedimiento.⁹⁷ Por lo tanto, se recomienda que la resección limitada se reserve para pacientes con compromiso de la función pulmonar. Debido a que en la actualidad se dispone de las nuevas tecnologías con video (ver antes), se está empleando la toracoscopía ayudada por video, sobre todo en los pacientes con mala función pulmonar, para extirpar los carcinomas en estadio I por medio de resección limitada o lobectomía (cuando ésta última puede ser tolerada). La lobectomía asistida por video en los ancianos es factible en casos cuidadosamente seleccionados.⁹⁹

Uno de cada tres pacientes con CPNCP en estadio I o II tienen recurrencias secundarias a metástasis ocultas que no pueden diagnosticarse en el momento de la cirugía.¹⁰⁰ La mayoría de éstas se presentan en sitios extratorácicos. La supervivencia a cinco

años casi no se afecta por los tratamientos adyuvantes tradicionales, como la radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia o la combinación de estas modalidades. Se ha usado ácido 13-*cis*-retinoico como adyuvante en un estudio multicéntrico, extenso, aleatorio y controlado con placebo (ver antes) para determinar si la quimioprevención puede reducir la recurrencia del cáncer primario, así como la incidencia de cánceres secundarios. En un estudio aleatorio realizado por el LCSG se administró quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida, doxorrubicina (Adriamicina) y cisplatino (Platinol), esquema denominado CAP, pero no se demostró mejoría en la supervivencia en un análisis reciente a largo plazo.¹⁰¹ La falta de eficacia parece ser resultado de varios factores, incluyendo poco cumplimiento (solo el 53 por ciento de los pacientes elegibles cumplieron los cuatro periodos de CAP) y la escasa actividad del esquema. Es un estudio que empleó el mismo esquema, 61 por ciento de los pacientes que lo recibieron estaban vivos después de 10 años, comparado con 48 por ciento del grupo control ($P=0.05$).¹⁰² El cáncer pulmonar recurrió en el 31 por ciento del grupo que recibió CAP, en comparación con el 48 por ciento de los pacientes controles. A pesar de estos resultados alentadores, la quimioterapia adyuvante todavía no es de uso estándar (ver adelante). Sin embargo, los nuevos factores pronósticos (ver antes) pueden ayudar a identificar a los pacientes en estadio I con mayor riesgo de recurrencia, comparado con los que tienen una supervivencia libre de enfermedad de más del 60 por ciento después de cinco años.¹⁰³ Un grupo multicéntrico ha iniciado un estudio prospectivo que compara la quimioterapia adyuvante con el seguimiento tradicional en pacientes con riesgo alto. Para la enfermedad en estadio II, se ha realizado un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorio que compara la radioterapia posoperatoria sola con la radioterapia más quimioterapia. Los resultados no estarán disponibles hasta lograr un mayor seguimiento y completar el análisis de los datos.

ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA (ESTADIO III)

Cirugía

El tratamiento quirúrgico influye poco en la supervivencia de la mayoría de las personas con cáncer en estadio III (sin metástasis distantes), por lo que los tumores de estos enfermos se consideran inextirpables. Sin embargo, el nuevo sistema internacional de estadificación se diseñó en parte para identificar a los pacientes con lesiones potencial o marginalmente resecables según los criterios del estadio IIIA. En el estadio IIIA, el tumor está localmente avanzado (T_3) y/o se ha diseminado a los ganglios mediastínicos ipsilaterales (N_2), pero todavía puede resecarse en forma radical sin dejar tumor residual evidente, en especial después de tratamiento inicial no quirúrgico. En un estudio clínico, la cirugía en estos pacientes se combinó con quimioterapia, radioterapia o ambas. En estos casos debe realizarse una biopsia de tres o más sitios de ganglios linfáticos (o estaciones ganglionares) en el mediastino como parte de la estadificación quirúrgica [ver figura 5].¹⁰⁴ Solo de esta manera pueden obtenerse datos adecuados para poder comparar las diversas modalidades terapéuticas de los programas de investigación (ver adelante). Por el contrario, la enfermedad en estadio IIIB se considera no resecable y la mayoría de los pacientes se tratan con radioterapia, quimioterapia o ambos (ver adelante).

Radioterapia adyuvante

Se evaluó el papel de la radioterapia complementaria en pacientes con carcinoma epidermoide que se había resecado por completo en un estudio prospectivo, aleatorio, llevado a cabo por el LCSG. Sólo una tercera parte de los pacientes presentaban enfermedad en estadio III, mientras que dos tercios estaban en estadio II.¹⁰⁵ Los resultados de los dos estadios considerados juntos mostraron que la radioterapia mediastinal en dosis de 5,000 cGy no produjo una mayor supervivencia en comparación con el grupo que no recibió tratamiento. Sin embargo, la radioterapia complementaria redujo la frecuencia de recurrencia global en pacientes con enfermedad N_2 . Por lo tanto, se considera como tratamiento posoperatorio estándar para la mayoría de los pacientes con enfermedad en estadio II que no tengan alteración en la función respiratoria. No se recomienda quimioterapia adicional si no es parte de un estudio de investigación.

Quimioterapia adyuvante

En un esfuerzo por mejorar la tasa de curación del CPNCP en estadio IIIA, se han realizado varios estudios en fase II que usan esquemas novedosos de quimioterapia con base de cisplatino con o sin radioterapia, antes de la cirugía.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Los resultados muestran una tasa inicial alta de respuesta, mayor del 50 por ciento. Además, en el momento de la cirugía se ha encontrado una

calificación de estadio menor, con evidencia de regresión completa de las metástasis mediastinales en alrededor del 20 a 30 por ciento de los casos, lo que predice un mejor pronóstico. Las tasas de curación en los pacientes con menor estadio varían de 40 a 60 por ciento después de cinco años.

Recientemente se terminaron dos estudios aleatorios en los que la quimioterapia neoadyuvante es la única variable del tratamiento.^{109,110} Debido al beneficio claro de la quimioterapia sobre la supervivencia, los estudios se terminaron antes. En un estudio realizado en España, se comparó la quimioterapia preoperatoria a base de mitomicina, ifosfamida y cisplatino (tres cursos) seguido de cirugía, con la cirugía radical sola.¹¹⁰ Ambos grupos de pacientes recibieron radioterapia torácica posoperatoria (5,000 cGy) en el muñón bronquial, hilio ipsilateral y mediastino bilateral. La tasa de recurrencia fue de 56 por ciento en el grupo tratado con quimioterapia y cirugía, comparado con el 74 por ciento en el grupo tratado solo con cirugía. La supervivencia promedio en los pacientes que recibieron quimioterapia y cirugía (26 meses) fue significativamente mayor que la de los pacientes tratados solo con cirugía (ocho meses, $P < 0.001$). Los resultados de este estudio son alentadores pero complejos. De los 60 pacientes, solo una era mujer y el 70 por ciento tenía carcinoma epidermoide, factores muy diferentes de los de los estudios realizados en los Estados Unidos, en donde el adenocarcinoma es más común que el carcinoma epidermoide y hasta el 40 por ciento de los pacientes son mujeres. Además, todos los pacientes quirúrgicos fallecieron en 15 meses, lo que no puede explicarse con facilidad pero sugiere diferentes factores pronósticos entre los dos grupos.

El segundo estudio aleatorio, que incluyó 60 pacientes de los Estados Unidos, mostró también mejoría en la supervivencia con la quimioterapia preoperatoria, comparado con la cirugía sola.¹⁰⁹ Las tasas de supervivencia calculadas a dos y tres años fueron de 60 y 56 por ciento, respectivamente para los pacientes sometidos a quimioterapia, comparado con el 25 y 15 por ciento para los sometidos solo a cirugía. Aunque los estudios muestran que la quimioterapia de inducción es benéfica en la enfermedad en estadio IIIA, se requiere un seguimiento más prolongado antes de que puedan obtenerse conclusiones definitivas. Además, deben realizarse estudios de fase III que evalúen a un gran número de pacientes para controlar los múltiples factores pronósticos.

El tratamiento convencional para los pacientes con tumores de Pancoast T3 incluye radioterapia preoperatoria (3,000 a 4,500 cGy) seguida de resección radical.^{111,112} Se ha informado que la supervivencia a cinco años es del 20 al 35 por ciento. En los individuos con invasión de la pared torácica por tumores en estadio T3 es conveniente la resección amplia, si bien las tasas de supervivencia a cinco años son sólo del 17 al 27 por ciento. El papel de la quimioterapia más radiación, seguidas de cirugía en ambas categorías se encuentra en investigación.

Quimioterapia combinada con radioterapia

Un estudio aleatorio realizado por el Grupo B de Cáncer y Leucemia (CALGB) mostró que la quimioterapia de inducción con cisplatino más vinblastina combinada con radioterapia en dosis altas es superior a la radioterapia sola en pacientes con enfermedad local avanzada en estadio III (no todos estadiados por medio de cirugía y clasificados como IIIA y IIIB).¹¹³ El análisis de los datos de 155 pacientes durante un seguimiento promedio de 34 meses reveló que los 78 pacientes que recibieron el tratamiento combinado tuvieron una supervivencia promedio mayor (13.8 meses) que los 77 pacientes que recibieron solamente radioterapia (9.7 meses). Las tasas de supervivencia en el grupo con tratamiento combinado fueron de 55 por ciento después de un año, 26 por ciento después de dos años y 23 por ciento después de 3 años, comparadas con 40, 13 y 11 por ciento, respectivamente, en aquéllos que sólo recibieron radioterapia. La clasificación clínica retrospectiva subsecuente de los pacientes de este estudio, en IIIA o IIIB, mostró que los pacientes en ambos estadios se beneficiaron de la quimioterapia.¹¹⁴ Las complicaciones, como pérdida importante de peso e infecciones graves, que requirieron hospitalización fueron un poco más frecuentes con el tratamiento combinado (14 por ciento contra seis por ciento), pero no ocurrieron muertes relacionadas con el tratamiento. Aunque en este estudio la quimioterapia de inducción mejoró la supervivencia promedio en cerca de cuatro meses y duplicó el número de individuos con supervivencia prolongada en comparación con la radioterapia sola, cerca de tres cuartas partes de todos los pacientes murieron en término de tres años, lo que indica la necesidad de mejorar el tratamiento sistémico y local.

Un estudio prospectivo comparó los dos métodos antes descritos (i.e., quimioterapia de inducción con radioterapia convencional o únicamente radioterapia convencional) con un tercer método, la radioterapia hiperfraccionada. Con este método, la radiación se administra en fracciones de 120 cGy dos veces al día hasta una dosis total de 6,960 cGy durante 29 días.¹¹⁵ Los resultados confirman los del estudio original del CALGB, que la quimioterapia más radioterapia en la enfermedad no resecable en estadio III

mejora la supervivencia cuando se compara con la radioterapia sola.¹¹⁶ Un meta-análisis reciente de 14 estudios aleatorios comparó la radioterapia sola con quimioterapia basada en cisplatino y radioterapia y concluye que las modalidades combinadas mejoran la supervivencia al uno y dos años, con una reducción en la mortalidad de 24 y 30 por ciento, respectivamente, aunque no parece haber mejoría estadística importante a los tres y cinco años.¹¹⁷ Los resultados, aunque no tan diferentes, deben establecer un balance con la calidad de vida, toxicidad y costo de la quimioterapia. Otros investigadores están evaluando el uso de quimioterapia más intensiva y variando la dosis y esquema de los fármacos que aumentan la radiosensibilidad.¹¹⁸ Un estudio del Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG) está comparando la radioterapia hiperfraccionada con cisplatino y etopósido con la quimioterapia estándar de inducción a base de vinblastina y cisplatino más radioterapia. El momento en que se administran ambas modalidades de tratamiento, sea concomitante o secuencial, es motivo de evaluación en un estudio aleatorio. Por último, para los tumores del surco superior (Pancoast), un estudio multicéntrico patrocinado por el NCI está evaluando el papel de la quimioterapia de inducción más radioterapia concomitante seguida de resección quirúrgica.

ENFERMEDAD METASTASICA (ESTADIO IV)

Radioterapia

La radioterapia es eficaz para mejorar los síntomas en la mayoría de los pacientes con cáncer en los estadios IIIB o IV. En el 60 al 85 por ciento de estos pacientes se alivian los síntomas como dolor, disnea, hemoptisis y síndrome de la vena cava superior, pero las atelectasias y la disfonía son más difíciles de resolver con este tratamiento.¹¹⁹ Las dosis terapéuticas recomendadas son 3,000 cGy en dos semanas o 4,000 cGy en tres semanas. En el 70 al 90 por ciento de los individuos con metástasis cerebrales la radiación alivia sus síntomas (con frecuencia se prescribe también dexametasona), y su supervivencia promedio es de 15 a 18 semanas. Sin embargo, el pronóstico es peor si los pacientes tienen alteraciones neurológicas importantes o un estado funcional deficiente. En un estudio aleatorio en el que se compararon cinco pautas de radioterapia, se demostró que la dosis de 2,000 cGy en una semana es tan eficaz como la de 4,000 cGy en cuatro semanas.¹²⁰

En los pacientes con una sola metástasis cerebral, un importante estudio aleatorio prospectivo ha demostrado beneficios en los individuos sometidos a resección quirúrgica de la metástasis seguida de radioterapia (grupo quirúrgico) en comparación con aquéllos sometidos a biopsia con aguja y radiación (grupo con radioterapia).¹²¹ La mayoría de los 48 individuos en este estudio tuvieron cáncer pulmonar y los mejores resultados se lograron en pacientes sin otras metástasis o con metástasis sistémicas controladas. La supervivencia promedio en el grupo quirúrgico fue considerablemente mayor que en el grupo con radioterapia (40 semanas contra 15). Además, los pacientes quirúrgicos continuaron siendo funcionalmente independientes más tiempo (un promedio de 38 semanas contra ocho). Por lo tanto, aunque pocos pacientes sean curados, la resección quirúrgica de las metástasis solitarias accesibles seguida de radioterapia craneal, mejora la calidad de vida, disminuye el número de recaídas locales y prolonga la supervivencia. Una nueva técnica con invasión mínima, la radiocirugía estereotáxica, es muy eficaz en el tratamiento de las metástasis del SNC solitarias o múltiples, incluyendo las que son quirúrgicamente inaccesibles o resistentes al tratamiento convencional. Los mejores resultados ocurren en pacientes con un estado funcional menor de 2 (ver antes) y con masas tumorales de menos de 4 cm de diámetro. La técnica administra una dosis local de energía radiante usando un proceso de imagen tridimensional. Las tasas de control local en un estudio extenso reciente fueron de 85 por ciento a un año y 65 por ciento a dos años, con una supervivencia promedio de 9.4 meses.¹²²

Quimioterapia combinada

La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón desarrollan enfermedad sistémica. Se han elaborado muchos protocolos de quimioterapia con agentes combinados [ver tabla 8].^{123,124} Estos protocolos se han creado utilizando agentes individuales con acción antitumoral conocida, efectos tóxicos no superpuestos, diferentes mecanismos de acción y efectos sinérgicos.

Tabla 8 Combinaciones de medicamentos que comúnmente se emplean en el tratamiento del cáncer de pulmón que no es de células pequeñas

<i>Esquema</i>	<i>Tasa de respuesta (%)</i>
CAP: ciclofosfamida, doxorrubicina (Adriamicina), cisplatino (platinol)	15-25 30-60
MVP: mitomicina, alcaloides de la vinca, cisplatino	15-30
PVb: cisplatino, vinblastina	20-30
PE: cisplatino, etopósido	10-30
CE: carboplatino, etopósido	25-40
ICE: ifosfamida, carboplatino, etopósido	25-30
PV: cisplatino, vinorelbine	30-55
PT: cisplatino, paclitaxel (Taxol)	30-60
CT: carboplatino, paclitaxel	

* La respuesta a la quimioterapia se define como > 50 por ciento de regresión de la enfermedad al menos durante un mes.

Los agentes quimioterápicos que causan tasas de respuesta de más del 15 por ciento incluyen al cisplatino, la epirrubicina en dosis altas, la ifosfamida, la mitomicina y la vinblastina.¹²⁵ Los que tienen actividad menor del 15 por ciento incluyen al carboplatino, ciclofosfamida, doxorrubicina, etopósido, fluorouracilo y metotrexate. Los programas de quimioterapia combinada han mostrado en forma constante tasas de respuesta más altas que los esquemas con un solo agente.¹²⁵ Las tasas de respuesta entre los esquemas de quimioterapia combinada varían por diferencias en la extensión del cáncer metastásico (carga tumoral), estado funcional, tratamiento previo, tasa de crecimiento tumoral, histopatología, criterios para la tasa de respuesta y otros factores, lo que dificulta la comparación entre los estudios y posiblemente la hace engañosa. Menos del cinco por ciento de los pacientes con enfermedad en estadio IV logran una remisión completa (definida como regresión de toda la enfermedad medible o evaluable durante más de un mes).

En general se piensa que la tasa de respuesta y la supervivencia media después de la quimioterapia han aumentado en los últimos años, pero este resultado probablemente se debe a mejoras en el tratamiento de sostén y al hecho de que el tratamiento se inicia en una etapa más temprana, lo cual introduce un sesgo de tiempo en los análisis de supervivencia. En muchos estudios se demuestra una mejoría en la supervivencia de los pacientes que responden al tratamiento al compararlos con los que no lo reciben; sin embargo, esto es engañoso y no es válido desde el punto de vista estadístico, ya que no se puede predecir al principio del tratamiento quienes responderán y quienes no, y porque las muertes tempranas no esperadas pueden causar un sesgo de los datos. Además, los enfermos que responden al tratamiento y los que tienen cáncer estable pueden tener tumores de crecimiento más lento.

Se han llevado a cabo varios estudios aleatorios prospectivos para valorar los diferentes esquemas terapéuticos. Un estudio comparó la mejor atención de sostén, incluyendo radioterapia, con dos protocolos diferentes de quimioterapia (CAP o cisplatino más vindesina).¹²⁶ La supervivencia promedio fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron quimioterapia (33 semanas con el protocolo de cisplatino y vindesina y 25 semanas con el esquema CAP contra 17 semanas con la mejor atención de sostén), aunque la toxicidad también fue mayor en este grupo. Los individuos que en particular se beneficiaron con la quimioterapia comprendieron a aquéllos con estado funcional de 0 a 1, pérdida de peso mínima y enfermedad menos diseminada. Un meta-análisis reciente ha analizado el valor de la quimioterapia combinada con el tratamiento de apoyo en los pacientes con CPNCP avanzado.¹²⁷ El análisis de ocho estudios aleatorios que emplearon cisplatino en 778 pacientes mostró beneficio de la administración de quimioterapia sobre no quimioterapia, con una relación de riesgo de 0.73 ($P < 0.001$), lo que significa una reducción en el riesgo de muerte del 27 por ciento, equivalente a una mejoría absoluta en la supervivencia del 10 por ciento (rango cinco a 15 por ciento) en un año. Aunque el incremento promedio en la supervivencia fue de solo 1.5 meses (rango 1 a 2.5 meses), se observó mejoría de la calidad de vida con la quimioterapia.¹²⁸ En un estudio, el 75 por ciento de los pacientes tuvo desaparición

completa o mejoría importante en por lo menos uno de sus síntomas relacionados al tumor a pesar de una tasa de respuesta de solo el 27 por ciento.¹²⁹

Los objetivos de la quimioterapia en el CPNCP en estadio IV incluyen reducción en el tamaño tumoral, alivio de los síntomas y prolongación de la supervivencia. Además, se están evaluando nuevos agentes y esquemas combinados (ver adelante) que, si demuestran ser eficaces, pueden aplicarse a enfermedad en fase más temprana, logrando la curación. La investigación continua en la biología del cáncer de pulmón podrá indicar porqué la mayoría de los tumores no responden a la quimioterapia y podrá permitir el desarrollo de esquemas más eficaces en el futuro [*ver adelante*, Tratamientos promisorios para el futuro]. La evaluación de los aspectos de calidad de vida es cada vez más importante en los nuevos estudios aleatorios.¹³⁰ Además, los pacientes deben contar con información integral sobre las opciones de tratamiento, riesgos y beneficios antes de que se inicie el tratamiento tóxico.^{131,132}

La evaluación económica de la quimioterapia ha demostrado que el tratamiento tiene buena relación costo-eficacia cuando se compara con el mejor tratamiento de apoyo para el CPNCP metastásico.¹³³ Por lo tanto, los factores económicos no deben afectar en forma adversa las decisiones sobre el uso de esquemas de quimioterapia. En un estudio reciente aleatorio y extenso, se encontró adecuada relación costo-eficacia para el uso del nuevo medicamento vinorelbina combinado con cisplatino, comparado con el esquema más antiguo de vindesina más cisplatino.¹³⁴ En general, los costos de tratar a los pacientes con cáncer no son más altos que los relacionados con el manejo de otros padecimientos crónicos, como la enfermedad vascular y la diabetes.

Cuando ocurren metástasis diseminadas, casi siempre asociadas con un estado funcional malo 3 o 4 (ver antes) y no se justifica la administración de quimioterapia, o cuando todos los tratamientos han fracasado y el paciente está en fase terminal, deben administrarse analgésicos de acción corta y larga para controlar el dolor en forma eficaz y mantener al paciente lo más cómodo posible. La atención en un hospital para convalecientes también es muy eficaz y ayuda a la familia en esta difícil situación. Las medidas paliativas y los aspectos respecto a la muerte y el estado moribundo se analizan en otra parte de la obra.

Tratamiento del cáncer pulmonar de células pequeñas

Durante mucho tiempo se ha considerado al cáncer de pulmón de células pequeñas como inextirpable, en virtud de que la tasa de supervivencia después del tratamiento quirúrgico ha sido baja; tampoco se ha demostrado alguna relación entre la supervivencia y la clasificación TNM [*ver tabla 9*]. Sin embargo, en un estudio de la Administración de Veteranos de los EUA, en el cual el CPCP extirpable constituyó menos del cinco por ciento de todos los cánceres pulmonares operables, los pacientes fueron tratados con intervención quirúrgica y quimioterapia adyuvante no intensa.¹³⁵ De los pacientes con CPCP, los portadores de tumores primarios pequeños sin diseminación a ganglios linfáticos regionales (T1No) fueron los que tuvieron mejor tasa de supervivencia a los cinco años (60 por ciento), los que tenían cáncer en estadio más avanzado (T1N1 y T2No) tuvieron una menor supervivencia (casi 30 por ciento) y los que se encontraron con tumores en estadios II o III tuvieron tasas de supervivencia muy bajas (nueve y cuatro por ciento, respectivamente). El papel del tratamiento multimodal (en especial la combinación de cirugía con otras modalidades) en las personas con cáncer en estadio III limitado, no se ha determinado aún.¹³⁶

Tabla 9 Tratamiento y pronóstico del cáncer pulmonar de células pequeñas

Estadio	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Supervivencia promedio (meses)	Supervivencia libre de enfermedad a los cinco años (%)						
Limitado I	<table><tr><td>T1N0 T2N0</td><td>} Lobectomía</td></tr></table>	T1N0 T2N0	} Lobectomía	No	<table><tr><td>T1N0 T2N0</td><td>} Experimental</td></tr></table>	T1N0 T2N0	} Experimental	>48 >14	T1 N0 >60 T2 N0 >30		
T1N0 T2N0	} Lobectomía										
T1N0 T2N0	} Experimental										
Limitado II	<table><tr><td>T1N1 T2N1</td><td>}</td><td>Lobectomía; neumonectomía se utilizara rara vez</td></tr></table>	T1N1 T2N1	}	Lobectomía; neumonectomía se utilizara rara vez	Rara vez usada	Varios protocolos disponibles	>14	<table><tr><td>T1N1 T2N1</td><td>}</td><td>15-30</td></tr></table>	T1N1 T2N1	}	15-30
T1N1 T2N1	}	Lobectomía; neumonectomía se utilizara rara vez									
T1N1 T2N1	}	15-30									
Limitado IIIA IIIB	T3 y/o N2 Experimental T4 o N3 No indicada	Disminuye recurrencias locales; se usa profilácticamente para el SNC	Varios protocolos disponibles; el programa de altas dosis con rescate por médula autóloga es experimental Respuesta completa: 50-80%	>12	15-20						
Extenso IV	No indicada	Se usa para aliviar el dolor, atelectasias, síndrome de VCS	Varios protocolos disponibles Respuesta completa: 30-50%	>8	35						

VCS- vena cava superior

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION Y RESECCION

Varios estudios han evaluado el papel de la cirugía en el CPCP en estadio limitado. La resección puede ser benéfica en los pacientes con enfermedad aparentemente temprana cuya pieza quirúrgica muestra CPCP y CPNCP mixto (reportado en el 25 por ciento de los pacientes según un estudio).¹³⁷ Aunque la quimioterapia adyuvante casi siempre se administra después de la resección del CPCP en estadio I, no existen estudios aleatorios con un grupo sin tratamiento que apoyen esta terapéutica. Para el paciente no común que parece tener un CPCP en estadio limitado y reseccable, un estudio prospectivo y aleatorio realizado por el LCSG evaluó el papel de la cirugía.¹³⁸ Después de administrar quimioterapia de inducción, los pacientes fueron distribuidos para someterse o no a resección quirúrgica, seguida de radiación torácica y cerebral en ambos grupos. La supervivencia actuarial a dos años fue de solo 20 por ciento para ambos grupos, lo que no apoya la adición de resección pulmonar al tratamiento multimodal del CPCP en estadio limitado.

QUIMIOTERAPIA COMBINADA CON RADIOTERAPIA

Cerca del 40 por ciento de los pacientes con CPCP presentan enfermedad en estadio III. El tratamiento incluye una combinación de diversos esquemas terapéuticos, por lo general combinados con radioterapia. Se cuenta con varios esquemas de quimioterapia combinada, uno de los más empleados consiste en etopósido con cisplatino [ver adelante, Quimioterapia combinada]. El

tratamiento se administra por cuatro a seis ciclos (12 a 18 semanas). Estos regímenes provocan tasas de remisión completa de 40 a 60 por ciento, una supervivencia promedio de 14 a 18 meses y tasas de supervivencia a dos años de 15 a 20 por ciento. La supervivencia continúa disminuyendo a partir de ese momento, y solo cinco por ciento de los pacientes se curan. Alrededor del 30 por ciento de los pacientes muere por un mayor número de cánceres pulmonares nuevos (tanto CPNCP como CPCP) y el 10 a 20 por ciento muere por otras neoplasias.

Varios estudios aleatorios han demostrado que la radioterapia mediastínica es benéfica, ya que produce una reducción de la frecuencia de recaídas locales.¹³⁹⁻¹⁴¹ En un meta-análisis de estudios aleatorios se demostró que la radioterapia torácica, usada en conjunto con la quimioterapia combinada, mejora en forma moderada la supervivencia, en especial en pacientes jóvenes.¹⁴² La dosis óptima y el tiempo de radioterapia no se han determinado aún. Al parecer, la quimioterapia inicial seguida de radiación mediastínica y radiación craneal profiláctica produce los mejores resultados.¹³⁹ La aplicación de radiación craneal a pacientes en remisión reduce la frecuencia de las recaídas en el SNC del 30 ó 40 por ciento al cinco o 10 por ciento, pero no prolonga la supervivencia.

Persiste cierta controversia respecto a la utilidad general de la radiación craneal profiláctica y continúan sin resolverse aspectos como el momento oportuno de la radiación, el esquema de dosificación, la interacción con otros agentes quimioterapéuticos y las complicaciones a largo plazo.^{143,144} Las complicaciones tardías del SNC pueden evitarse mediante la administración de radioterapia en dosis bajas (i.e., 18 a 20 fracciones de 180 cGy cada una).

QUIMIOTERAPIA COMBINADA

Aproximadamente el 55 por ciento de los pacientes tiene cáncer avanzado (estadio IV) y existen numerosos protocolos quimioterapéuticos para tratarlos. Los que más frecuentemente se utilizan son ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina (CAV), etopósido y cisplatino (EP), paclitaxel (Taxol) y cisplatino (TP) e ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE).¹⁴⁵ Los resultados de un estudio aleatorio reciente en pacientes con enfermedad extensa muestran mejor supervivencia global con el uso de ICE contra EC (tiempo de supervivencia promedio de 9.0 meses y 7.3 meses, respectivamente) pero con mayor toxicidad del esquema ICE.¹⁴⁶ Debido a que el CPCP responde mejor a dosis altas de agentes quimioterápicos, debe tolerarse cierto grado de toxicidad (v.gr., mielosupresión). La radioterapia se reserva para la paliación de los síntomas localizados, como el dolor, en los pacientes con enfermedad diseminada.

Se han usado como alternativa protocolos de quimioterapia combinada que no producen resistencia cruzada para prevenir la resistencia a los medicamentos y mejorar el pronóstico. Un análisis de 20 de estos protocolos, algunos de ellos aleatorios, demostró un aumento de la respuesta y la supervivencia, o bien, ninguna diferencia con respecto a los programas estándar.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Se ha explorado el uso de quimioterapia en dosis altas con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) como un programa de intensificación en los pacientes que responden al tratamiento de inducción inicial estándar.¹⁵⁰ En un estudio de fase II se administró quimioterapia en dosis altas con ciclofosfamida, cisplatino y carmustina combinada con TAMO a pacientes con enfermedad limitada en casi todos y que habían tenido una respuesta completa o parcialmente buena a la quimioterapia de inducción en dosis convencionales.¹⁵¹ Se aplicó radioterapia torácica en todas las áreas con enfermedad y radiación craneal profiláctica. Después de seis años, la supervivencia actuarial de todos los pacientes fue mayor del 50 por ciento. Los resultados promisorios de este estudio ameritan mayor evaluación. Se planea realizar una comparación al azar entre el tratamiento con dosis altas y el tratamiento con dosis convencionales para definir la utilidad de las dosis más altas junto con el apoyo hematopoyético empleando factores de crecimiento como el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G). Con las mejoras en la tecnología, en la actualidad pueden cosecharse células progenitoras de sangre periférica por medio de plasmaféresis para la reconstrucción de la médula ósea.^{152,153} Este procedimiento es más seguro, rápido, menos costoso y menos doloroso para el paciente. Además, se están desarrollando métodos para disminuir el riesgo de introducir células malignas junto con las células progenitoras reinfundidas.¹⁵⁴

Tratamientos promisorios para el futuro

Se requieren nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer de pulmón. En la actualidad existen varios medicamentos disponibles, que representan cuatro categorías diferentes con mecanismos de acción novedosos: taxanes, inhibidores de la

topoisomerasa I (análogos de camptotecina), alcaloides de la vinca y antimetabolitos. El paclitaxel, un diterpeno que deriva de la corteza del árbol tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*), fue identificado en 1971, pero el interés en este medicamento y en su mecanismo citotóxico único fue poco hasta que el *National Cancer Institute* de los EUA realizó un gran esfuerzo para proporcionar cantidades adecuadas de taxol para poder realizar estudios preclínicos. El taxol ha demostrado ser activo en las neoplasias ováricas, de mama y pulmonares.¹⁵⁵ La *Food and Drug Administration* de los EUA ha autorizado el uso del taxol en el tratamiento del cáncer ovárico, pero aún no lo ha aprobado para el cáncer de pulmón. El paclitaxel tiene una estructura característica (con un complejo taxane y raros anillos oxetan) y un efecto antineoplásico único: interrumpe el aparato de haz mitótico al inducir la polimeración de la tubulina, lo que ocasiona disfunción de los microtúbulos.¹⁵⁶ Debido a que los suplementos del taxol a partir de la corteza son limitados, el medicamento se está obteniendo de yemas de tejo, que son un recurso renovable. Después de la extracción del precursor, la 10-deacetilbacatina III, se le añade una cadena lateral en el laboratorio para formar el paclitaxel. La cosecha de yemas de tejo terminó en agosto de 1993. También se está cultivando tejido de tejo en medios artificiales, y se han desarrollado análogos al taxol, como el docetaxel (ver adelante).

Dos estudios de paclitaxel en fase II han demostrado que tiene actividad importante en pacientes con CPNCP que no habían recibido tratamiento.^{157,158} El *Eastern Cooperative Study Group* de los EUA reportó un porcentaje de respuesta del 21 por ciento, con una supervivencia promedio de 24 semanas, en pacientes tratados con 250 mg/m² en infusión I.V. durante 24 horas.¹⁵⁷ Estos resultados son semejantes a los de un segundo estudio, que notificó una tasa de respuesta del 24 por ciento y una supervivencia promedio de 40 semanas en pacientes tratados con una infusión durante 24 horas de 200 mg/m² de paclitaxel cada tres semanas.¹⁵⁸ La toxicidad que limita la dosis en el paclitaxel es la granulocitopenia. Las reacciones de hipersensibilidad requieren de premedicación con dexametasona y difenhidramina. La dosis y el esquema de administración óptimos aún no se han determinado.¹⁵⁹ Al parecer la infusión durante tres horas, que puede administrarse en forma externa, es eficaz.^{160,161} Una combinación de paclitaxel y carboplatino, que puede administrarse en forma externa, ha ocasionado una tasa de respuesta del 50 por ciento en pacientes con CPNCP avanzado, siendo el principal efecto tóxico la mielosupresión reversible.¹⁶² Estudios recientes de docetaxel en el CPNCP demuestran que este medicamento tiene actividad significativa.¹⁶³ Los efectos adversos difieren un poco de los del paclitaxel e incluyen retención de líquidos, que puede disminuir con la administración de esteroides.

Se han evaluado varios inhibidores de la topoisomerasa I (topo I) en el CPNCP, incluyendo el CPT-11, el 9-aminocaptotecin y el topotecan. Estos compuestos nuevos inhiben la actividad de la topo I, con consecuente inhibición del ARN y ADN. Las topoisomerasas son enzimas que controlan y modifican el estado topológico del ADN al crear una ruptura temporal en una cadena (topo I) o en ambas cadenas complementarias (topo II) de la estructura del ADN. El etopósido inhibe la topo II. Los nuevos inhibidores de la topo I se relacionan, desde el punto de vista estructural, con el compuesto original camptotecin, un producto natural aislado de un arbusto chino muy abundante, *Camptotheca acuminata*.¹⁶⁴ Estas sustancias han demostrado ser muy activas en tumores en animales. En un estudio de CPNCP en humanos, el CPT-11 mostró una tasa de respuesta del 32 por ciento, con una duración promedio de la respuesta de 15 semanas.¹⁶⁵ Cuando se combinó el CPT-11 con cisplatino se observó una respuesta del 54 por ciento.¹⁶⁶ Se requiere la confirmación de estos estudios piloto alentadores y de datos adicionales sobre los otros análogos del camptotecin antes de poder hacer recomendaciones generales de tratamiento.

Los alcaloides de la vinca, en especial la vinblastina y la vindesina, han demostrado ser activos contra el cáncer que no es de células pequeñas cuando se combinan con otros agentes. Sin embargo, la neuropatía, que limita la dosis, ha sido un problema en algunos pacientes. El tartrato de vinorelbine (Navelbine), un nuevo derivado, demostró efecto antitumoral significativo en un estudio aleatorio extenso.¹⁶⁷ Cuando se combinó con cisplatino, se obtuvo una tasa de respuesta de 30 por ciento, con una supervivencia promedio de 31 semanas.¹⁶⁷ El gemcitabine, un análogo novedoso de las pirimidinas, se clasifica como un antimetabolito nucleósido. Tiene semejanza estructural con la citarabina (Ara-C), que se usa en la leucemia aguda. Estudios en CPNCP metastásico muestran una tasa de respuesta del 20 por ciento, con una respuesta promedio de siete meses.^{168,169} Los efectos adversos del medicamento incluyen alopecia y mielosupresión mínimas. En la actualidad se evalúa la combinación con cisplatino y otros agentes.¹⁷⁰

El cambio en el esquema de administración del etopósido ha causado una actividad significativa contra el CPNCP, incluso en pacientes que habían recibido antes las dosis intravenosas habituales (por lo general diario durante tres días) y en enfermos refractarios al etopósido intravenoso. Por ejemplo, se notificaron respuestas hasta de 45 por ciento en un estudio en el que se

administró etopósido por vía oral en una dosis baja durante un periodo prolongado (50 mg/m²/día durante 21 días).¹⁷¹

El uso de las técnicas de cultivo celular para evaluar agentes quimioterapéuticos puede ayudar en la selección de protocolos terapéuticos eficaces. Así mismo, la detección de genes resistentes a múltiples fármacos (como se indica por la presencia de la glucoproteína P) y de genes amplificados de resistencia a fármacos permite identificar a los pacientes resistentes al tratamiento, en los cuales serán necesarias nuevas alternativas terapéuticas.¹⁷² Por ejemplo, la expresión aberrante de p53 parece predecir resistencia a la quimioterapia con base en cisplatino¹⁷³ y los niveles elevados de p185^{neu} secundarios a la expresión exagerada del gen HER-2/^{neu} en células de cáncer pulmonar humano correlaciona con quimiorresistencia.¹⁷⁴

La unión de los factores de crecimiento a los receptores celulares puede activar los oncogenes específicos y estimular el crecimiento de las células tumorales. Por ejemplo, las líneas celulares del CPCP proliferan en el llamado crecimiento autócrino en respuesta al factor de crecimiento PLG. En estos casos, los anticuerpos contra este factor de crecimiento y sus receptores inhiben el crecimiento tumoral.^{175,176} En la actualidad se investiga el posible papel de otros factores de crecimiento, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico, el FGF-a y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. El trabajo experimental en esta área es muy activo, y se han iniciado estudios clínicos usando anti-PLG. El empleo de anticuerpos contra factores de crecimiento en el tratamiento del cáncer ofrece la ventaja potencial de una mayor especificidad y menos efectos colaterales que con la quimioterapia convencional.

Existe cada vez más interés en el uso de tratamientos o agentes que modulen o afecten en forma adversa el microambiente orgánico.¹⁷⁷ Un enfoque de tratamiento basado en la llamada hipótesis del suelo y semillas (en la que ciertas células neoplásicas, las semillas, tienen afinidad por el medio proporcionado por ciertos órganos, el suelo, hacia donde metastatizan), se dirige hacia la diseminación e invasión tumoral (metástasis). Nuevos agentes en investigación son los inhibidores de la angiogénesis como el derivado de la fumagilina AGM-1470 (también conocido como TNP-470 o fumagillol)¹⁷⁸ y la interleucina-12¹⁷⁹, y los inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz celular como el batimastat y el marimastat, que pueden administrarse por vía oral.¹⁸⁰ El uso de estos nuevos agentes combinados con la quimioterapia parece aumentar el efecto terapéutico en algunas líneas celulares.^{181,182}

El uso de enfoques novedosos aunados a los medicamentos estándar o de mejores técnicas de radiación por el uso de moduladores podrá impactar en forma favorable al reducir la alta mortalidad por cáncer de pulmón. Es posible desarrollar enfoques totalmente nuevos de tratamientos eficaces gracias a los increíbles adelantos en ingeniería genética que permiten realizar escrutinio de los oligodesorribonucleótidos antisentido, que inhiben la proliferación celular y la expresión de oncoproteínas.¹⁸³ Sin embargo, en el análisis final el enfoque más eficaz para el cáncer de pulmón consiste en las medidas preventivas, que inician con la suspensión del tabaquismo y la eliminación de los productos del tabaco.

Reconocimientos

Figura 1 Sally Black.

Figura 2 Dana Burns. Adaptado de *Manual for Staging of Cancer*, 2a. ed., por la American Joint Committee on Cancer. J.B. Lippincott Co., Filadelfia, 1983, pp. 99-105; y de *Revisions in the International System for Staging Lung Cancer*, por C.F. Mountain in *Chest* 111:1710, 1997.

Figura 3 Tom Moore.

Figura 4 Sally Black. Datos de 'Carcinoembryonic Antigen: A Useful Monitor of Therapy of Small Cell Lung Cancer', por R.H. Goslin, A.T. Skarin y N. Zamcheck, en *Journal of the American Medical Association* 246:2173, 1984. Usado con autorización.

Figura 5 Hank Iken. Adaptado de 'A New International Staging System for Lung Cancer', por C.F. Mountain en *Chest* 89 (suppl. 4): 225S, 1986. Utilizado con autorización.

Tabla 1 Datos de 'Cancer Statistics, 1997', por S.L. Parker, T. Tong, S. Bolden, en *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 47:5, 1997.

Tabla 2 Datos de 'The Biology of Non-Small Cell Lung Cancer', por A.F. Gazdar, D.N. Carney y J.D. Minna, en *Seminars in Oncology* 10: 3, 1983; y de 'Experimental Studies of the Biology of Human Small Cell Cancer', por D.N. Carney, L. Broder, M. Edelstein, y cols., en *Cancer Treatment Reports* 67: 27, 1983.

Tabla 3 Datos de 'Morphologic Classification of Bronchogenic Carcinoma', por M.J. Matthews, en *Cancer Chemotherapy Reports* 3: 229, 1983; de 'Tumors of the Lower Respiratory Tract', por D. Carter y J.C. Eggleston, en *Atlas of Tumor Pathology*, Segunda serie, Fascículo 17. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1980; y del 'Histologic Typing of Lung Tumors', por L.H. Sobin y R. Yesner, en *Clasificación Histológica Internacional de Tumores*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 1981.

Tabla 8 Datos de 'Chemotherapy of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A review', por B.J. Takasugi y T.P. Miller, en *Investigational New Drugs* 2: 339, 1984; y de 'Therapy with Cisplatin and Etoposide for Non-Small Cell Lung Cancer', por J. Klastersky, en *Seminars in Oncology* 13 (suppl 3): 104, 1986. Utilizado con autorización.

Bibliografía

1. Sugimura H, Watanabe S, Tsugane S, et al: Case-control study on histologically de-termined multiple primary lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 79:435, 1987 [PMID 3476786]
2. Mulshine JL, Tockman MS, Smart CR: Considerations in the development of lung cancer screening tools. *J Natl Cancer Inst* 81:900, 1989 [PMID 2659802]
3. Shih TY, Weeks MO: Oncogenes and cancer: the p21 *ras* genes. *Cancer Invest* 2:109, 1984 [PMID 6375822]
4. Weinberg RA: *ras* Oncogenes and the molecular mechanisms of carcinogenesis. *Blood* 64:1143, 1984
5. Gazdar AF, Carney DN, Minna JD: The biology of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 10:3, 1983
6. Carney DN, Broder L, Edelstein M, et al: Experimental studies of the biology of human small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 67:27, 1983 [PMID 6311411]
7. Bernal SD, Baylin SB, Shaper JH, et al: Cytoskeleton-associated proteins of human lung cancer cells. *Cancer Res* 43:1798, 1983 [PMID 6299529]
8. Saijo N, Niitani H, Tominaga K, et al: Comparison of survival in nonresectable well differentiated and poorly differentiated adenocarcinoma of the lung. *J Cancer Res Clin Oncol* 97:71, 1980 [PMID 7400209]
9. Feinstein AR, Gelfman NA, Yesner R: The diverse effects of histopathology on manifestations and outcome of lung cancer. *Chest* 66:225, 1974 [PMID 4418927]

10. Shin KH, Birdsell J, Geggie PHS, et al: Adenocarcinoma of the lung: ten years' experience in Southern Alberta Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:835, 1980 [PMID 7204118]
11. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, et al: The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases. *Cancer* 39:1647, 1977 [PMID 192433]
12. Hammond EC, Horn D: Smoking and death rates: report on forty-four months of follow-up of 187,783 men (landmark article). *JAMA* 251:2840, 1984 [PMID 6371275]
13. Wu T-C, Tashkin DP, Djahed B, et al: Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 318:347, 1988
14. Kao-Shan C-S, Fine RL, Whang-Peng J, et al: Increased fragile sites and sister chromatid exchanges in bone marrow and peripheral blood of young cigarette smokers. *Cancer Res* 47:6278, 1987
15. Denissenko MF, Pao A, Tang M-S, et al: Preferential formation o benzo [a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in *p53*. *Science* 274:430, 1996 [PMID 8832894]
16. Radon exposure assessment-Connecticut. *MMWR* 38:713, 1989
17. Lung cancer and exposure to radon in women-New Jersey. *MMWR* 38:715, 1989
18. Neugut AI, Murray T, Santos J, et al: Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. *Cancer* 73:1615, 1994 [PMID 8156488]
19. Travis LB, Curtis RE, Inskip PD, et al: Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 87:60, 1995 [PMID 7666469]
20. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stoval M, et al: Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 87:1530, 1995 [PMID 7563187]
21. Travis LB, Curtis RE, Bennett WP, et al: Lung cancer after Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 87:1324, 1995
22. Ooi WL, Elston RC, Chen VW, et al: Increased familial risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 76:217, 1986
23. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, et al: Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 106:512, 1987 [PMID 3826952]

24. Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, et al: Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 315:1250, 1986 [PMID 3773937]
25. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 330:1029, 1994
26. Hong WK, Lippman SM: Cancer chemoprevention. *J Natl Cancer Inst Monographs* 17:49, 1995 [PMID 8573453]
27. Kalemkerian GP, Slusher R, Ramalingam S, et al: Growth inhibition and induction of apoptosis by fenretinide in small-cell lung cancer cell lines. *J Natl Cancer Inst* 87: 1674, 1995 [PMID 7473815]
28. Pastorino U, Infante M, Maioli M, et al: Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol* 11:1216, 1993 [PMID 8391063]
29. Lippman SM, Hong WK: Not yet standard: retinoids versus secondary primary tumors (editorial). *J Clin Oncol* 11:1204, 1993 [PMID 8315418]
30. Fraire AE, Awe RJ: Lung cancer in association with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 70:432, 1992 [PMID 1617592]
31. Kaplan L: Human immunodeficiency virus-associated neoplasia: changing spectrum? *J Clin Oncol* 13:2684, 1995
32. Aaron SD, Warner E, Edelson JD: Bronchogenic carcinoma in patients seropositive for human immunodeficiency virus. *Chest* 106:640, 1994 [PMID 7774362]
33. Flores MR, Sridhar KS, Thurer RJ, et al: Lung cancer in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Clin Oncol* 18:59, 1995 [PMID 7847261]
34. Valaitis J, Warren S, Gamble D: Increasing incidence of adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 47:1042, 1981 [PMID 6261919]
35. Cuzick J: Molecular epidemiology: carcinogens, DNA adducts, and cancer-still a long way to go (editorial). *J Natl Cancer Inst* 87:861, 1995
36. Andrews JL Jr, Bloom S, Balogh K, et al: Lung cancer in women: Lahey Clinic experience. *Cancer* 55:2894, 1985 [PMID 2986829]
37. Pearse AGE: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 17:303, 1969

38. Gazdar AF, Carney DN, Guccion JG, et al: Small cell carcinoma of the lung: cellular origin and relationship to other pulmonary tumors. Small Cell Lung Cancer. Greco FA, Ed. Grune & Stratton, New York, 1981, p 145
39. Yesner R, Carter D: Pathology of carcinoma of the lung: changing patterns. Clin Chest Med 3:257, 1982 [PMID 6284435]
40. Goodwin G, Shaper JH, Abeloff MD, et al: Analysis of cell surface proteins delineates a differentiation pathway linking endocrine and nonendocrine human lung cancers. Proc Natl Acad Sci USA 80:3807, 1983 [PMID 6304739]
41. Salgia R, Skarin AT: Lung cancer: from molecular biology to novel therapeutics. Hospital Physician 32:12, 1996
42. Graziano SL, Cowan BY, Carney DN, et al: Small cell lung cancer cell line derived from a primary tumor with a characteristic deletion of 3p¹. Cancer Res 47: 2148, 1987 [PMID 3030544]
43. Hung J, Kishimoto Y, Sugio K, et al: Allele-specific chromosome 3p deletions occur at an early stage in the pathogenesis of lung carcinoma. JAMA 273:558, 1995 [PMID 7837389]
44. Kishimoto Y, Sugio K, Hung JY, et al: Allele-specific loss in chromosome 9p loci in preneoplastic lesions accompanying non-small-cell lung cancers. J Natl Cancer Inst 87:1224, 1995 [PMID 7563168]
45. Dosaka-Akita H, Hu SX, Fujino M, et al: Altered retinoblastoma protein expression in nonsmall cell lung cancer: its synergistic effects with altered *ras* and p53 protein status on prognosis. Cancer 79:1329, 1997 [PMID 9083154]
46. Harbour JW, Lai S-L, Whang-Peng J, et al: Abnormalities in structure and expression of the human retinoblastoma gene in SCLC. Science 241:353, 1988 [PMID 2838909]
47. Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK, et al: *ras* Gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. Cancer Res 51:4999, 1991 [PMID 1654209]
48. Rodenhuis S, Slebos RJC: Clinical significance of *ras* oncogene activation in human lung cancer. Cancer Res 52(suppl):2665s, 1992 [PMID 1562997]
49. Chiba I, Takahashi T, Nau MM, et al: Mutations in the p53 gene are frequent in primary, resected non-small cell lung cancer. Oncogene 5:1603, 1990 [PMID 1979160]
50. Suzuki H, Takahashi T, Kuroishi T, et al: p53 Mutations in non-small cell lung cancer in Japan: association between mutations and smoking. Cancer Res 52:734, 1992 [PMID 1310070]

51. Yu D, Wang S-S, Dulski KM, et al: *c-erbB-2/neu* overexpression enhances metastatic potential of human lung cancer cells by induction of metastasis-associated properties. *Cancer Res* 54:3260, 1994 [PMID 7911396]
52. Kelly K, Kane MA, Bunn PA Jr: Growth factors in lung cancer: possible etiologic role and clinical target. *Med Pediatr Oncol* 19:449, 1991
53. Rodenhuis S, van de Wetering ML, Mooi WJ, et al: Mutational activation of the *K-ras* oncogene: a possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 317:929, 1987 [PMID 3041218]
54. Mooradian DL, McCarthy JB, Komanduri KV, et al: Effects of transforming growth factor- β 1 on human pulmonary adenocarcinoma cell adhesion, motility, and invasion in vitro. *J Natl Cancer Inst* 84:523, 1992 [PMID 1545442]
55. Minna JD, Sekido Y, Fong KM, et al: Cancer of the lung: molecular biology of lung cancer. *Principles and Practice of Oncology*, 5th ed., Vol. 1. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, p 849
56. Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR: Natural history of adenocarcinoma-large cell carcinoma of the lung: conclusions from screening programs in New York and Baltimore. *J Natl Cancer Inst* 80:337, 1988
57. Tockman MS, Gupta PK, Myers JD, et al: Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells: a new approach to early lung cancer detection. *J Clin Oncol* 6:1685, 1988 [PMID 2846790]
58. Mills NE, Fishman CL, Scholes J, et al: Detection of *K-ras* oncogene mutations in bronchoalveolar lavage fluid for lung cancer diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 87:1056, 1995 [PMID 7616596]
59. Midthun DE, Jett JR: Clinical presentation of lung cancer. *Lung Cancer: Principles and Practice*. Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al, Eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, p 421
60. King EG, Man G, Le Riche J, et al: Fluorescence bronchoscopy in the localization of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 49:777, 1982 [PMID 7055785]
61. Wang KP, Terry PB: Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 127:344, 1983 [PMID 6830056]
62. Wakabayashi A: Expanded applications of diagnostic and therapeutic thoracoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:721, 1991
63. LoCicero J II: Minimally invasive thoracic surgery, video-assisted thoracic surgery and thoracoscopy (editorial). *Chest* 102:330, 1992
64. Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE: Imaged thorascopic lung biopsy. *Chest* 102:60, 1992 [PMID 1623797]

65. Mentzer SJ, DeCamp MM, Harpole DH Jr, et al: Thoracoscopy and video-associated thoracic surgery in the treatment of lung cancer. *Chest* 107(suppl):298S, 1995 [PMID 7781410]
66. Barkley JE, Green MR: Bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 14:2377, 1996 [PMID 8708731]
67. Manning JT, Spjut HJ, Tschen JA: Bronchioloalveolar carcinoma: the significance of two histopathologic types. *Cancer* 54:525, 1984 [PMID 6329505]
68. Gazdar AF, Linnoila RI: The pathology of lung cancer: changing concepts and newer diagnostic techniques. *Semin Oncol* 15:215, 1988 [PMID 2837828]
69. Hirsch FR, Osterlind K, Hansen HH: The prognostic significance of histopathologic subtyping of small cell carcinoma of the lung according to the classification of the World Health Organization. *Cancer* 52:2144, 1983 [PMID 6313181]
70. Cosolo W, Morstyn G, Arkles B, et al: Flare responses in small cell carcinoma of the lung. *Clin Nucl Med* 13:13, 1988 [PMID 2832115]
71. Ibrahim NBN, Briggs JC, Corbishley CM: Extrapulmonary oat cell carcinoma. *Cancer* 54:1645, 1984
72. Battifora H, Silva EG: The use of antikeratin antibodies in the immunohistochemical distinction between neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin, lymphoma, and oat cell carcinoma. *Cancer* 58:1040, 1986 [PMID 2425928]
73. Bakris GL, Mulopulos GP, Korchik R, et al: Pulmonary scar carcinoma: a clinicopathologic analysis. *Cancer* 52:493, 1983 [PMID 6305476]
74. Lequaglie C, Patriarca C, Cataldo I, et al: Prognosis of resected well-differentiated neuroendocrine carcinoma of the lung. *Chest* 100:1053, 1991 [PMID 1655361]
75. Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY, et al: Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas: a new classification scheme for typical and atypical carcinoids. *Cancer* 55: 1303, 1985 [PMID 3971299]
76. Grote TH, Macon WR, Davis B, et al: Atypical carcinoid of the lung: a distinct clinicopathologic entity. *Chest* 93:370, 1988 [PMID 2827965]
77. Mountain CF: A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89(suppl 4): 225S, 1986
78. a. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111:1710, 1997

79. Patz EF Jr, Lowe VJ, Goodman PC, et al: Thoracic Nodal Staging with PET imaging with ¹⁸FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 108:1617, 1995 [PMID 7497771]
80. Levitan N, Hong WK, Bryne RE, et al: Role of computerized cranial tomography in the staging of small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 68:1375, 1984 [PMID 6094002]
81. Whitley NO, Fuks JZ, McCrea ES, et al: Computed tomography of the chest in small cell lung cancer: potential new prognostic signs. *AJR Am J Roentgenol* 141:885, 1984
82. Broder LE, Primack A: Marker substances in bronchogenic carcinoma: a review. *Lung Cancer: Clinical Diagnosis and Treatment*, 2nd ed. Straus MJ, Ed. Grune & Stratton, New York, 1983, p 37
83. Goslin RH, Skarin AT, Zamcheck N: Carcinoembryonic antigen:a useful monitor of therapy of small cell lung cancer. *JAMA* 246:2173, 1981 [PMID 6270390]
84. Kimura Y, Fujii T, Hamamoto K, et al: Serum CA125 level is a good prognostic indicator in lung cancer. *Br J Cancer* 62:676, 1990 [PMID 2223590]
85. Cooper EH, Splinter TAW, Brown D, et al: Evaluation of a radioimmunoassay for neuron specific enolase in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 52:1, 1985
86. Sawyers CL, Golde DW, Quan S, et al: Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in two patients with lung cancer, leukocytosis, and eosinophilia. *Cancer* 69:1342, 1992 [PMID 1540871]
87. Stanley KE: Prognostic factors in lung cancer. *Lung Cancer*. Aisner J, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1985, p 41
88. Lagakos SW: Prognostic factors for patients with inoperable lung cancer. *Lung Cancer: Clinical Diagnosis and Treatment*, 2nd ed. Straus MJ, Ed. Grune & Stratton, New York, 1983, p 345
89. Shields TW: Classification and prognosis of surgically treated patients with bronchial carcinoma: analysis of VASOG studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:1021, 1980
90. Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, et al: Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:70, 1981 [PMID 7242135]
91. Kemeny MM, Block LR, Braun DW Jr, et al: Results of surgical treatment of carcinoma of the lung by stage and cell type. *Surg Gynecol Obstet* 147:865, 1978 [PMID 213853]

92. Mountain CF: Biologic, physiologic, and technical determinants in surgical therapy for lung cancer. Lung Cancer: Clinical Diagnosis and Treatment, 2nd ed. Straus MJ, Ed. Grune & Stratton, New York, 1983, p 245
93. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, et al: Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. J Clin Oncol 4:1604, 1986 [PMID 3021920]
94. Strauss GM, Kwiatkowski DJ, Harpole DH, et al: Molecular and pathologic markers in stage I non-small-cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol 13:1265, 1995 [PMID 7738631]
95. Rodenhuis S, Slebos RJC: Clinical significance of *ras* oncogene activation in human lung cancer. Cancer Res 52(suppl):2665s, 1992 [PMID 1562997]
96. Overholt RH, Neptune WB, Ashraf MM: Primary cancer of the lung: a 42-year experience. Ann Thorac Surg 20:511, 1975 [PMID 1190886]
97. Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A: Non-small cell lung cancer. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th ed., Vol 1. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, p 858
98. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 60:615, 1995
99. Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, et al: Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 113:691, 1997 [PMID 9104978]
100. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al: Video-assisted lobectomy in the elderly. Chest 111:1101, 1997 [PMID 9106593]
101. Mountain CF: Therapy of stage I and stage II non-small cell lung cancer. Semin Oncol 10:71, 1983
102. Feld R, Rubinstein L, Thomas PA, et al: Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 85:299, 1993 [PMID 8381187]
103. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, et al: Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. J Clin Oncol 10:1927, 1992 [PMID 1333518]
104. Harpole DH Jr, Herndon JE II, Young WG Jr, et al: Stage I nonsmall cell lung cancer: a multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. Cancer 76:787, 1995 [PMID 8625181]
105. Bains MS: Surgical treatment of lung cancer. Chest 100:826, 1991

106. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 315:1377, 1986
107. Elias AD, Skarin AT, Gonin R, et al: Neoadjuvant treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer: long-term results. *Am J Clin Oncol* 17:26, 1994 [PMID 8311004]
108. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al: Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 55: 1365, 1993 [PMID 8390230]
109. Mathisen DJ, Wain JC, Wright C, et al: Assessment of preoperative accelerated radiotherapy and chemotherapy in stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:123, 1996
110. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86:673, 1994 [PMID 8158698]
111. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330:153, 1994 [PMID 8043059]
112. Paulson DL: Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:1095, 1975
113. Van Houtte P, MacLennan I, Poulter C, et al: External radiation in the management of superior sulcus tumor. *Cancer* 54:223, 1984 [PMID 6202389]
114. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al: A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 323:940, 1990 [PMID 2169587]
115. Kreisman H, Lisbona A, Olson L, et al: Effect of radiologic stage III substage on nonsurgical therapy of non-small cell lung cancer. *Cancer* 72:1588, 1993 [PMID 8394201]
116. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al: A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with >= 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-II. *J Clin Oncol* 8:1543, 1990
117. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 87:198, 1995 [PMID 7707407]

118. Marino P, Preatoni A, Cantoni A: Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA and IIIB nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 76:593, 1995 [PMID 8625152]
119. Strauss GM, Langer MP, Elias AD, et al: Multimodality treatment of stage IIIA non-small-cell lung carcinoma: a critical review of the literature and strategies for future research. *J Clin Oncol* 10:829, 1992 [PMID 1314892]
120. Cox JD, Byhardt RW, Komaki R: The role of radiotherapy in squamous, large cell, and adenocarcinoma of the lung. *Semin Oncol* 10:81, 1983 [PMID 6188217]
121. Gelber RD, Larson M, Borgelt BB, et al: Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer* 48:1749, 1981 [PMID 6169424]
122. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322:494, 1990 [PMID 2405271]
123. Alexander E, Moriarty TM, Davis RB, et al: Stereotactic radiosurgery for the definitive noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 87:34, 1995 [PMID 7666461]
124. Hoffman PC, Bitran JD, Golomb HM: Chemotherapy of metastatic non-small-cell lung carcinoma. *Semin Oncol* 10:111, 1983 [PMID 6301062]
125. Lad TE, McGuire WP: Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. Aisner J, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1985, p 155
126. Shepherd FA: Treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 21 (suppl 7):7, 1994
- 127.
128. Rapp E, Pater JL, Willan A, et al: Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 6:633, 1988 [PMID 2833577]
129. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 311:899, 1995
130. Fuks JZ, Aisner J, Van Echo DA, et al: Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (VP16 213) with or without cisplatin in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1:295, 1983 [PMID 6686849]
131. Hardy JR, Noble T, Smith IE: Symptom relief with moderate dose chemotherapy (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 60:764, 1989
132. Johnson DH: Chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer. Can that dog hunt (editorial)? *J Natl Cancer Inst* 85:766, 1993

133. Carbone DP, Minna JD: Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *BMJ* 311:889, 1995 [PMID 7580533]
134. Brundage MD, Davidson JR, Mackillop WJ: Trading treatment toxicity for survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15:330, 1997 [PMID 8996160]
135. Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J: Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 8:1301, 1990 [PMID 2166142]
136. Smith TJ, Hillner BE, Neighbors DM, et al: Economic evaluation of a randomized clinical trial comparing vinorelbine, vinorelbine plus cisplatin, and vindesine plus cisplatin for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 13:2166, 1995 [PMID 7666075]
137. Shields TW, Higgins GA Jr, Matthews MJ: Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:481, 1982 [PMID 6289013]
138. Meyer JA, Gullo JJ, Ikins PM, et al: Adverse prognostic effect of N2 disease in treated small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88:495, 1984 [PMID 6090817]
139. Baker RR, Ettinger DS, Ruckdeschel JD, et al: The role of surgery in the management of selected patients with small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 5: 697, 1987 [PMID 3033160]
140. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al: A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 106(suppl):320 S, 1994
141. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al: Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 316:912, 1987 [PMID 3029592]
142. Bunn PA, Lichter AS, Makuch RW, et al: Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 106:655, 1987 [PMID 3032033]
143. 141. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al: Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders, and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 5:592, 1987 [PMID 3031226]
144. Pignon J-P, Arriagada R, Ihde DC, et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327:1618, 1992
145. Turrisi AT: Brain irradiation and systemic chemotherapy for small-cell lung cancer: dangerous liaisons? *J Clin Oncol* 8:196, 1990

146. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 87:183, 1995 [PMID 7707405]
147. Blackstein ME: Advances in chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 21(suppl 1):38, 1994
148. Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, et al: Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 13:2594, 1995 [PMID 7595712]
149. Hansen HH, Rorth M, Aisner J: Management of small-cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. Aisner J, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1985, p 269
150. Feld R, Evans WK, Coy P, et al: Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating administration of two non-cross-resistant chemotherapy combinations in patients with limited small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 5:1401, 1987 [PMID 3040923]
151. Evans WK, Feld R, Murray N, et al: Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer: a multicenter, randomized clinical trial by the National Cancer Institute of Canada. *Ann Intern Med* 107:451, 1987 [PMID 2820289]
152. Spitzer G, Farha P, Valdivieso M, et al: High-dose intensification therapy with autologous bone marrow support for limited small-cell bronchogenic carcinoma. *J Clin Oncol* 4:4, 1986
153. Elias AD, Ayash L, Frei E III, et al: Intensive combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:559, 1993 [PMID 8384264]
154. Pettengell R, Woll PJ, Thatcher N, et al: Multicyclic, dose-intensive chemotherapy supported by sequential reinfusion of hematopoietic progenitors in whole blood. *J Clin Oncol* 13:148, 1995 [PMID 7528271]
155. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, et al: The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 89:2233, 1997 [PMID 9116266]
156. Elias A, Li Y, Wheeler C, et al: CD34-selected peripheral blood progenitor cell (PBPC) support in high dose therapy of small cell lung cancer (SCLC): use of a novel detection method for minimal residual tumor (MRT) (abstr). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 15:341, 1996
157. Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC: Taxol: a novel investigational microtubule agent. *J Natl Cancer Inst* 82:1247, 1990 [PMID 1973737]
158. Rowinsky EK, Donehower RC: Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med* 332:1004, 1995 [PMID 7885406]

159. Chang AY, Kim K, Glick J, et al: Phase II study of Taxol, merbarone, and piroxantrone in stage IV non-small-cell lung cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group results. *J Natl Cancer Inst* 85:388, 1993 [PMID 8094467]
160. Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ, et al: Phase II study of Taxol in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:384, 1993 [PMID 8094466]
161. Arbuck SG: Paclitaxel: what schedule? what dose (editorial)? *J Clin Oncol* 12:233, 1994
162. Schiller JH, Storer B, Tutsch K, et al: Phase I trial of 3-hour infusion of paclitaxel with or without granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 12:241, 1994 [PMID 7509380]
163. Tester WJ, Jin PY, Reardon DH, et al: Phase II study of patients with metastatic nonsmall cell carcinoma of the lung treated with paclitaxel by 3-hour infusion. *Cancer* 79:724, 1997 [PMID 9024710]
164. Langer CJ, Leighton J, McAleer C, et al: Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 22:64, 1995 [PMID 7541156]
165. Cortes JE, Pazdur R: Docetaxel. *J Clin Oncol* 13:2643, 1995 [PMID 7595719]
166. Eckardt JR, Burris HA, Rothenberg ML, et al: Topoisomerase I inhibitors: promising novel compounds. *Contemp Oncol* January:47, 1993
167. Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, et al: A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10:16, 1992
168. Masuda N, Fukuoka M, Takada M, et al: CPT-11 in combination with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10:1775, 1992 [PMID 1328551]
169. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard J-Y, et al: Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 12:360, 1994 [PMID 8113844]
170. Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, et al: Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 12:1535, 1994 [PMID 8040664]
171. Anderson H, Lund B, Bach F, et al: Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 12:1821, 1994 [PMID 8083706]

172. Crino L, Scagliotti G, Marangolo M, et al: Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 15:297, 1997 [PMID 8996156]
173. Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al: Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 8:1613, 1990
174. 172. Minna J, Ihde D, Glatstein E: Lung cancer: scalpels, beams, drugs, and probes (editorial). *N Engl J Med* 315:1411, 1986 [PMID 3022147]
175. Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, et al: Aberrant p53 expression predicts clinical resistance to cisplatin-based chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 55:5038, 1995 [PMID 7585548]
176. Tsai C-M, Yu D, Chang K-T, et al: Enhanced chemoresistance by elevation of p185^{neu} levels in HER-2/neu-transfected human lung cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 87:682, 1995
177. Cuttitta F, Carney DN, Mulshine J, et al: Bombesin-like peptides can function as autocrine growth factors in human small-cell lung cancer (letter). *Nature* 316:823, 1987
178. Avis IL, Kovacs TOG, Kasprzyk PG: Preclinical evaluation of an anti-autocrine growth factor monoclonal antibody for treatment of patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 83:1470, 1991 [PMID 1656058]
179. Fidler IJ: Modulation of the organ microenvironment for treatment of cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 87:1588, 1995
180. Ingber D, Fujita T, Kishimoto S, et al: Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth. *Nature* 348:555, 1990 [PMID 1701033]
181. Voest EE, Kenyon BM, O'Reilly MS, et al: Inhibition of angiogenesis in vivo by interleukin 12. *J Natl Cancer Inst* 87:581, 1995 [PMID 7538593]
182. Taraboletti G, Garofalo A, Belotti D, et al: Inhibition of angiogenesis and murine hemangioma growth by batimastat, a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases. *J Natl Cancer Inst* 87:293, 1995 [PMID 7535861]
183. Teicher BA, Holden SA, Ara G, et al: Potentiation of cytotoxic cancer therapies by TNP-470 alone and with other anti-angiogenic agents. *Int J Cancer* 57:920, 1994 [PMID 7515861]
184. Anderson IC, Shipp MA, Docherty AJP, et al: Combination therapy including a gelatinase inhibitor and cytotoxic agent reduces local invasion and metastasis of murine Lewis lung carcinoma. *Cancer Res* 56:715, 1996 [PMID 8631001]
185. Robinson LA, Smith LJ, Fontaine MP, et al: c-myc Antisense oligodeoxycibonucleotides inhibit proliferation of non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60:1583, 1995 [PMID 8787447]
186. Robinson LA, Smith LJ, Fontaine MP, et al: c-myc Antisense oligodeoxycibonucleotides inhibit proliferation of non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60:1583, 1995 [PMID 8787447]

Figuras

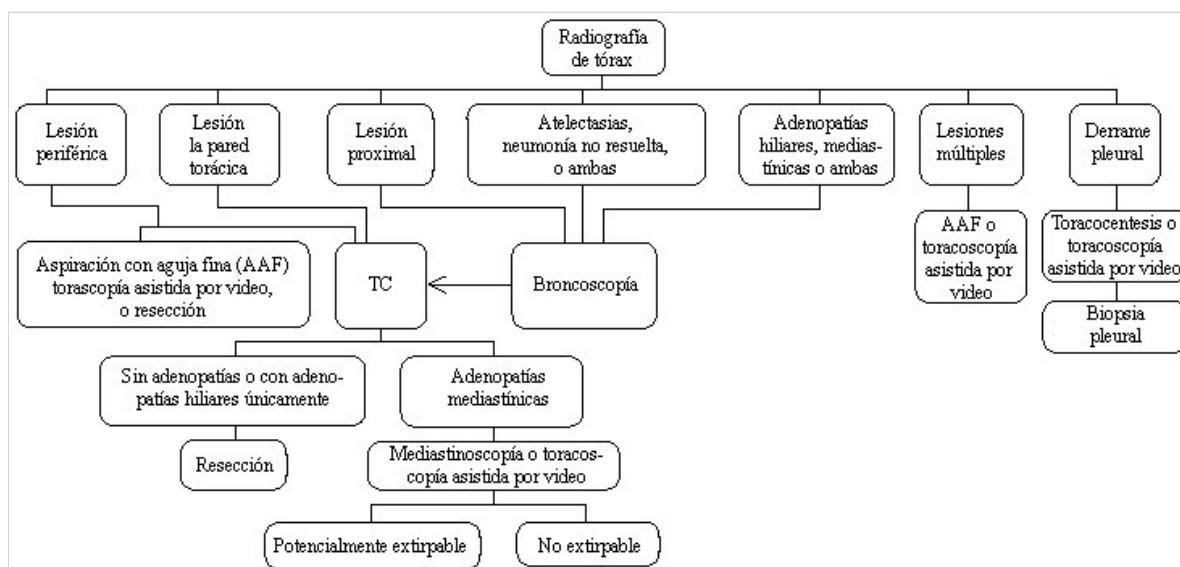


Figura 1 Diagnóstico del cáncer pulmonar Esquema diagnóstico simplificado para el cáncer pulmonar. La tele de tórax en el paciente sin diagnóstico previo de cáncer pulmonar puede realizarse por un problema médico o quirúrgico, o por que presente tos, hemoptisis, disnea, fiebre con producción de expectoración, dolor torácico u otros síntomas. El análisis citológico de muestras de esputo, aunque no se incluye en el esquema, no es costoso y siempre es de utilidad para establecer el diagnóstico. Además, la toracoscopia asistida por video (ver el texto) puede emplearse para realizar la biopsia y, en ocasiones, reseca lesiones sospechosas.

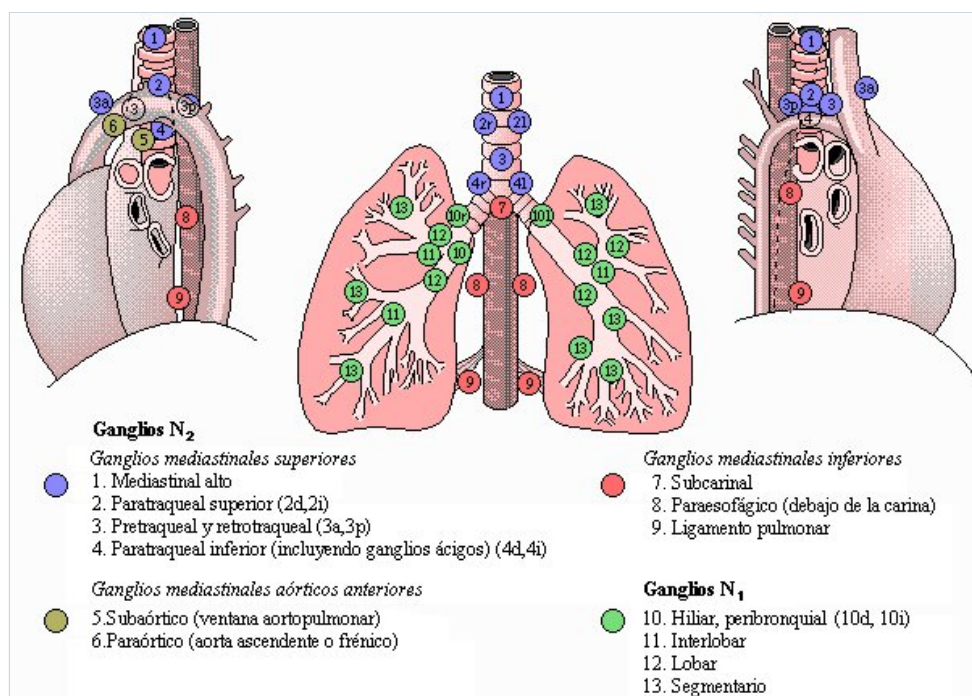


Figura 3 Cadenas ganglionares en el tórax. Se muestran los sitios ganglionares (estaciones nodales) que pueden afectarse en el cáncer de pulmón. La estadificación clínica del cáncer del mediastino se realiza por TC, y la estadificación quirúrgica se realiza por mediastinoscopia, mediastinostomía, toracoscopia o, en raras ocasiones, toracotomía. Se consideran anormales los ganglios linfáticos mayores de 1 cm en la TC, pero la invasión maligna debe confirmarse por biopsia. Las estaciones 2d (der) y 2i (izq), las estaciones nodales paratraqueales inferiores se denominan como 4d y 4i. Las estaciones 8d, 8i, 9d y 9i son contiguas al mediastino, pero los ganglios positivos en estos sitios no son frecuentes. Las estaciones nodales 10, cuando se confirman como positivas por la mediastinoscopia, se clasifican como ganglios del ángulo traqueobronquial (10d y 10i) y significan afección mediastinal. En el dibujo, d es derecha, i, izquierda, a, anterior y p, posterior

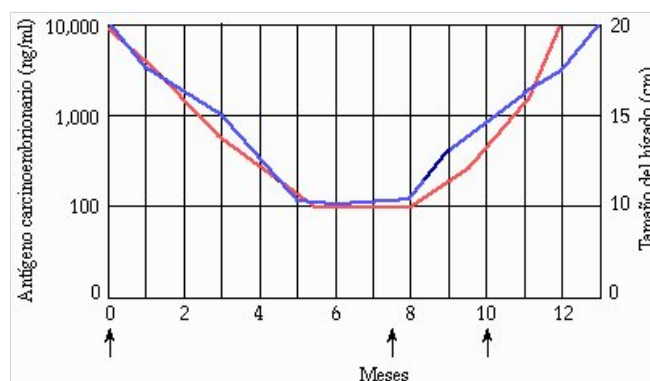


Figura 4 Niveles de ACE y extensión del cáncer pulmonar. Se determinaron mensualmente las concentraciones de antígeno carcinoembrionario (ACE) en una mujer de 68 años de edad con cáncer de pulmón de células pequeñas metastásico (curva negra); las concentraciones se correlacionaron con la extensión de la enfermedad, la cual se determinó midiendo el tamaño máximo transversal del hígado (curva azul), el principal lugar de metástasis. Se inició quimioterapia el primer día, que se administró cada tres semanas. Las concentraciones de ACE descendieron conforme el tumor respondió al tratamiento. A los seis meses apareció una población de células resistentes. Se administraron otros esquemas de quimioterapia (flechas) pero no ocurrió respuesta y la paciente falleció a los 13 meses.

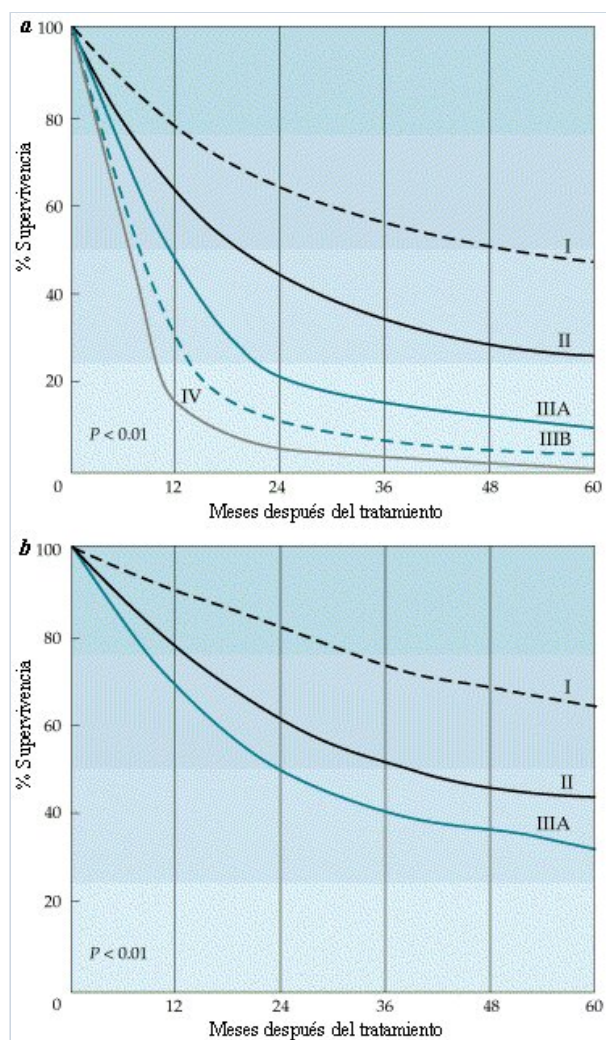


Figura 5 Supervivencia en el cáncer pulmonar Estas gráficas de supervivencia son reflejo del potencial curativo de los tratamientos actualmente disponibles para los diversos estadios del cáncer pulmonar. Las gráficas se basan en datos de 3,753 pacientes. (a) Supervivencia acumulada de acuerdo con el estadio clínico de la enfermedad. (b) Supervivencia acumulada de acuerdo con el estadio de la enfermedad determinado por el examen patológico de las piezas extirpadas.