

Incertidumbre en cáncer pulmonar

Drs. Felipe Martín Piñate, Trina Martín Iriarte

Clínica Luis Razetti y Hospital José Ignacio Baldó

RESUMEN

A comienzos del siglo veinte el cáncer pulmonar era considerado como una enfermedad muy rara. A finales del siglo, el cáncer pulmonar es una enfermedad epidémica que ocupa en el mundo el primer lugar como causa de mortalidad por cáncer.

La sobrevida es muy pobre y su tratamiento está muy lejos de la meta deseada.

En el presente trabajo, los autores analizaron una muestra seleccionada de 185 pacientes hospitalizados y estudiados en la Unidad de Toráx del Hospital José Ignacio Baldó, centro de referencia nacional para enfermedades respiratorias. El estudio puso especial interés en los factores de riesgo y en lo que llamamos áreas críticas de la muestra, como son: el tiempo que tarda el paciente en asistir a la consulta especializada, el estadio encontrado en el grupo de estudio y los pobres resultados logrados con los diferentes esquemas terapéuticos.

INTRODUCCIÓN

El cáncer (Ca) pulmonar ocupa el primer lugar en el mundo como causa de muerte atribuida a enfermedades malignas, en hombres y mujeres (1).

En Venezuela, según el Anuario de Epidemiología y Estadística Vital del Ministerio de Sanidad, correspondiente al año de 1994 y publicado en agosto de 1996, se señala al cáncer de vías respiratorias como el número uno entre los tumores malignos causales de mortalidad por cáncer, con un total de 1 815 defunciones de las cuales 1 171 corresponden a varones y 642 a hembras.

En Estados Unidos de Norte-América el cáncer pulmonar, igualmente se sitúa en el primer puesto en ambos sexos y rebasa las cifras de otros cánceres del cuerpo. En 1991 fueron diagnosticados 161 000

casos y fallecieron 143 000. En 1992 se reportaron 168 000 nuevos casos y murieron 146 000. En 1993 fallecieron 149 000 por Ca pulmonar. En síntesis, la mortalidad por carcinoma broncogénico en EE.UU., representa el 28% de todas las muertes por tumores malignos, correspondiendo un 34% al sexo masculino y un 22% al sexo femenino (2,3). La situación es tan alarmante que para 1997 se estima que serán diagnosticados 170 000 nuevos casos y de ellos sólo vivirá en cinco años el 13% (1).

El Ca pulmonar es hoy día una enfermedad epidémica que al incrementarse a partir de la segunda mitad del siglo XX, amenaza con posibilidades de expandirse en la próxima centuria. La sobrevida a los cinco años es muy pobre (10%-15%); si se le compara con otras neoplasias.

Todavía no se conoce el tratamiento óptimo para el Ca pulmonar. La investigación actual (4), se basa en los avances que ha logrado la biología molecular con el desarrollo del bloqueo en las áreas de expresión de los protooncogenes presentes en las células, suprimiendo la fijación de los oncogenes causantes de la enfermedad.

Para determinar la capacidad carcinogénica de algunas sustancias se requieren pruebas y estudios epidemiológicos muy elaborados (5). Igualmente esperamos grandes aportes de la inmunología molecular, de tal forma que los biomarcadores puedan señalar la clave para identificar los oncogenes, los riesgos de exposición, diagnóstico y pronóstico.

La genoterapia y la inmunoterapia (6), representan en el tiempo, luces de esperanza en la lucha de la ciencia médica para combatir tan terrible enfermedad, mientras tanto tenemos que enfrentar la realidad actual que nos rodea, envuelve y afecta muy sensiblemente.

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo que presentamos está constituido por una evaluación que realizamos en el Hospital José Ignacio Baldó, Unidad de Tórax, sobre una muestra integrada por 185 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma broncogénico, estudiados en el período 1992-1996; por razones prácticas no consideramos algunos aspectos de la clínica, ni de los procedimientos diagnósticos a objeto de dar un mayor espacio y significación a los que consideramos áreas críticas de la muestra.

Como pueden observar en el Cuadro 1 donde se señala la distribución de frecuencias por edades, las décadas cuarta, quinta y sexta, resultan las más vulnerables. Población en vida productiva con una tendencia hacia el extremo superior de la vida útil. Antes de los cuarenta años de edad la enfermedad es poco frecuente en nuestro medio y rara después de los 80 años.

Cuadro 1
Distribución por edad* en 185 casos

Décadas años	Número de casos	%
30-39	7	3,78
40-49	37	20,00
50-59	52	28,11
60-69	60	32,44
70-79	28	15,13
80-89	1	0,54
Totales	185	

*Edades extremas: 32 y 87 años.

En el Cuadro 2 se demuestra que el sexo masculino sigue predominando en una relación 2:1, quedando atrás la relación 4:1 que dominaba en décadas pasadas, lo que demuestra el incremento del hábito tabáquico en la mujer en los últimos años, con el agravante de que el sexo femenino presenta mayor susceptibilidad que el masculino ante el efecto lesivo del cigarrillo (7,8).

Cuadro 2
Distribución por sexo en 185 casos

Sexo	Número	%
Masculino	117	63,24
Femenino	68	36,76
Total	185	100,00

Entre los factores de riesgo encontramos que el cigarrillo ocupa el primer lugar como se puede ver en el Cuadro 3, donde el 86% de los pacientes eran fumadores (160/185) y de ellos el 80% tenían hábito tabáquico intenso (más de veinte paquetes/año), cifras comparables a las reportadas en la literatura donde se señala que el 85%-90% del Ca pulmonar es atribuido al cigarrillo (9), por ello la importancia de mantener la campaña antitabáquica como fue señalado en trabajo presentado en la Academia Nacional de Medicina, el 11 de julio de 1996 (10).

Cuadro 3
Hábito tabáquico en 160 casos

Hábito	Número de casos	%
Intenso	129	80,62
Moderado	24	15,00
Leve	7	4,38
Total	160	

En el presente estudio evaluamos otros factores de riesgo como la bronquitis crónica, encontrada en 122 casos que representan 60,5% de la población estudiada, entre los cuales el 70% eran fumadores. Esto reafirma que también el cigarrillo es la primera causa de bronquitis crónica. Existen evidencias que en estos pacientes hay un factor de susceptibilidad cuyo mecanismo íntimo no se conoce (11).

En nuestra serie encontramos que 12 pacientes (6,5%) tenían antecedentes de tuberculosis pulmonar como factor de riesgo. La lesión maligna se desarrolla en áreas cicatriciales.

Igualmente se encontraron 6 pacientes con fibrosis pulmonar, enfermedad que al igual que el granuloma eosinofílico, hoy día es atribuida al cigarrillo, pero se encuentra en ellas poca incidencia de Ca pulmonar (11).

En 40 pacientes (21,62%) se registraron antecedentes familiares positivos para cáncer, como expresión de un posible desorden cromosómico.

El 9,19% de los pacientes tenía entre sus antecedentes, otro tumor maligno previo. Se sospecha susceptibilidad personal de mecanismo íntimo todavía ignorado.

Ahora, queremos señalar otros factores de riesgo no estudiados en el presente trabajo, pero de gran importancia a ser tomados en cuenta por las condiciones socioeconómicas y laborales del país. Nos referimos en primer lugar a factores dietéticos como la carencia en antioxidantes (vitaminas A, E y C) universalmente aceptadas como factores de riesgo en oncogénesis del Ca broncogénico (2). Por epidemiología sabemos que los pueblos mal alimentados presentan mayor incidencia de Ca pulmonar. Entre nosotros Hernán Méndez Castellano (no publicado) señala que el 85% de la población venezolana se encuentra en estado de pobreza crítica. En segundo lugar queremos alertar que en zonas altamente industriales como Guayana se requieren futuros estudios para determinar la responsabilidad que tienen los polvos de aluminio, hierro y acero como factores de riesgo en la génesis del cáncer de las vías respiratorias.

No deben subestimarse otros factores como el tabaquismo pasivo, infecciones respiratorias y otros irritantes en la oncogénesis pulmonar.

A continuación queremos destacar la importancia que tiene el factor tiempo en el pronóstico. En Cuadro 4 se muestra que sólo 3% de los casos resultaron producto del examen radiológico del tórax como procedimiento de rutina coincidiendo con estadios clínicos de enfermedad local no avanzadas, lo que demuestra la baja incidencia de pacientes con buen pronóstico. La inmensa mayoría de nuestros casos, o sea el 97%, llega a la consulta especializada con enfermedad muy avanzada apreciándose con verdadera preocupación que el promedio de tiempo para asistir a la consulta especializada fue de cuatro meses (1 semana - 2 años), lo que consideramos mucho tiempo perdido; por ello se impone campaña horizontal divulgativa que permita corregir o al menos aliviar esta falla sobre todo en pacientes fumadores de alto riesgo.

Tomando en consideración el área anterior y estudiando los hallazgos encontrados al clasificar los casos a través de elementos clínicos, radiológicos, endoscópicos y de otros procedimientos invasivos,

nos encontramos con una situación realmente alarmante como se puede apreciar en el Cuadro 5, donde el estadio IIIB representa la mitad de los casos y si le anexamos el estadio IV nos encontramos que el 80% de los pacientes portan enfermedad muy avanzada en el primer grupo y diseminada en el segundo, ambos no tributarios de cirugía, reservados a tratamientos de segunda línea. La quinta parte de los pacientes conforman el estadio IIIA de reseca- bilidad incierta y sólo un 3% de nuestros enfermos tienen oportunidad quirúrgica. Estos resultados representan una verdadera tragedia humana ante una enfermedad sumamente agresiva de la cual escapan con esperanzas de sobrevida los pacientes que integran el estadio I, representado en nuestra serie por menos del 1% (0,54%). Este grupo ($T_1N_0M_0$), tiene una sobrevida de 80% a los 5 años, la lesión en moneda con diámetro menor de 1,5 cm, tiene una sobrevida de un 83% y si el diámetro es hasta de 3 cm, la sobrevida es de un 70%. El estadio II en conjunto incluidas las variantes A y B, tiene de sobrevida en 35% a 50%. En síntesis, esta área conectada con la anterior expresa la más grande calamidad que tenemos en el manejo terapéutico de la enfermedad.

Cuadro 4

Tiempo de evolución pre-atención médica especializada en 179 casos*	
Tiempo mínimo	1 semana
Tiempo máximo	2 años
Tiempo promedio	4 meses

*6 pacientes (3%) fueron excluidos por ser identificados mediante hallazgo radiológico.

Cuadro 5

Estadios encontrados en 185 casos	
Estadios	Número de casos
IIIB	95
IV	51
IIIA	33
II	5
I	1
Total	185

Recientemente se han hecho algunas modificaciones en la clasificación por estadios utilizados en sistema TNM (12), que se presenta en el Cuadro 6, con el propósito de dar una más apropiada reagrupación de los enfermos y de esa manera planificar mejor el tratamiento. Creemos que el pronóstico no variará.

Cuadro 6
Clasificación por estadios

0	Tis (<i>in situ</i>)
IA	T ₁ N ₀ M ₀
IB	T ₂ N ₀ M ₀
IIA	T ₁ N ₁ M ₀
IIB	T ₂ N ₁ M ₀
IIIA	T ₁₋₃ N ₂ M ₀
IIIB	T ₁₋₄ N ₃ M ₀
IV	T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₁

Los hallazgos histológicos encontrados como se muestran en la Figura 1 nos permiten concluir que el adenocarcinoma se ha hecho el más frecuente de todos los tipos, como ha sido reportado en otras series, territorio antes ocupado por el carcinoma epidermoide. ¿Ha cambiado realmente la histología del cáncer pulmonar?

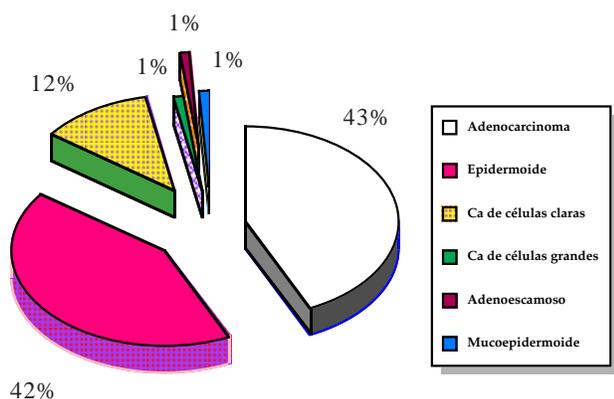


Figura 1. Diagnóstico histológico en 185 casos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), por intermedio de su comité de patólogos expertos (13), recientemente nos ha presentado una clasificación histológica más completa del carcinoma broncogénico, que se muestra en el Cuadro 7. Pensamos que no habrá cambios en los resultados finales.

Cuadro 7
Clasificación histológica (OMS)

1. Displasia (carcinoma *in situ*)
2. Carcinoma epidermoide (escamoso)
3. Ca de células pequeñas
 - Tipo avena
 - Células intermedias
 - Mixto
4. Adenocarcinoma
 - Acinar
 - Papilar
 - Bronquiolo-alveolar
 - Carcinoma sólido con formación de moco
5. Ca de células grandes
 - Ca de células gigantes
 - Ca de células claras
6. Carcinoma adeno-escamoso
7. Carcinoide
8. Ca de glándulas bronquial
 - Muco-epidermoide
 - Ca adenocístico
 - Otros

Nosotros continuamos usando en la práctica diaria la clasificación tradicional que comprende los dos grupos principales: a. carcinoma de células pequeñas (de células intermedias y mixto) y b. carcinoma de células no pequeñas (epidermoide, adenocarcinoma y de células grandes). Es indispensable para el diagnóstico histológico una muy estrecha colaboración con el patólogo.

En relación con el tratamiento indicado, sólo un 9% de los casos fueron intervenidos quirúrgicamente, lo cual representa una enorme desproporción en relación con el esfuerzo invertido.

La mayoría recibió tratamiento de segunda opción, bien radioterapia o quimioterapia o plan combinado de ambas y, en ocasiones, plan compuesto

por radioterapia, quimioterapia y cirugía de resultados contradictorios. En algunos pacientes se logra incrementar la sobrevida entre diez y catorce meses (14). Para otros, el tratamiento no se justifica, lo consideran empírico y primitivo (15). En todo caso, consideramos que se debe llevar a una balanza la cantidad de sobrevida buscada y la calidad de vida que se le quiere ofrecer al paciente, debiendo siempre privar lo último. La tercera parte de los pacientes sólo recibieron tratamiento sintomático. Triste realidad que no podemos ocultar en el manejo terapéutico de tan agresiva enfermedad.

DISCUSIÓN

El Ca pulmonar es una enfermedad compleja muy heterogénea, de histología cambiante, de oncogénesis diversa, de crecimiento y comportamiento clínico agresivo, de respuestas pobres y muy variadas ante los diferentes esquemas terapéuticos. La mortalidad es muy elevada, ocupa en los momentos actuales el primer lugar en el mundo como causa de mortalidad por cáncer en hombres y mujeres.

La sobrevida no ha cambiado en las dos últimas décadas. Verdadera epidemia mundial en la segunda mitad del siglo XX para una enfermedad considerada como muy rara a comienzos del siglo. Los cálculos más conservadores señalan que los índices de prevalencia y mortalidad no bajarán antes del año 2025. Enfermedad ésta que genera más preguntas que respuestas.

Por todo lo antes expuesto, el carcinoma broncogénico constituye, hoy por hoy, una real incertidumbre para la humanidad a pesar de:

1. El continuo y progresivo estudio de la dolencia en todos sus aspectos.
2. Significativos avances en terapia antineoplásica en todas sus modalidades.
3. Gigantesco desarrollo de la biología molecular, especial mención genética e inmunología.
4. Guerra total declarada y desarrollada en todo el mundo contra el cigarrillo.
5. Enfermedad de fácil prevención si se suprime el hábito tabáquico, única medida eficaz en la lucha contra el Ca pulmonar.

REFERENCIAS

1. ATS/ERS. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156(1):320-332.
2. Ernster VL, Mustachi P, Osann KE. Epidemiology of lung cancer. En: Murray JF, Nadel JAS, editores. *Respiratory medicine*. 2ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1994.p.1504-1527.
3. Carr DT, Holoye PY, Hong KH. Bronchogenic carcinoma. En: Murray JF, Nadel JA, editores. *Respiratory medicine*. 2ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1994.p.1528-1596.
4. ATS. Lung cancer the biological basis of carcinogenesis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152(5):1718-1719.
5. Perera FP. Uncovering new clues to cancer risk. *Sci Am* 1996;269:40-46.
6. Chia MN, Gazdar AF, Carbone DP, Minna JD. Biology of lung cancer. En: Murray JF, Nadel JA, editores. *Respiratory medicine*. 2ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1994.p.1485-1503.
7. Buist AS, Vollmer WM. Smoking and other risk factors. En: Murray JF, Nadel JA, editores. *Respiratory medicine*. 2ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1994.p.1259-1287.
8. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women, examination of the evidence. *J Nat Cancer Inst* 1996;88:183-192.
9. Hanrahan JP, Sherman CB, Bresnitz E, Emmons KM, Mannino DM. Cigarette smoking and health. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;153(2):861-865.
10. Martín F. La cultura del tabaco a las puertas del siglo XXI. *Gac Méd Caracas* 1997;105(1):131-137.
11. Aguayo SM. Determinants of susceptibility to cigarette smoke. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149(6):1692-1698.
12. Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717.
13. World Health Organization. Histological typing of lung tumors. 2ª edición. Geneva: WHO; 1981.
14. Marters GA, Vokes EE. Chemotherapy is for non-small cell lung cancer. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151(5):1285-1287.
15. Douglas IS, White SR. Therapeutic empiricism. The case against chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151(5):1288-1291.