

# CANCER DE PULMÓN

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es un serio problema de salud pública, convirtiéndose en el tumor más frecuente en el mundo con tasa de incidencia de 1.000.000 casos nuevos al año. A pesar de la lucha contra los factores etiológicos su incidencia global se incrementa un 0.5% anualmente.

En EEUU, donde el consumo de tabaco en mujeres se inició años antes, se ha convertido en la primera causa de muerte por neoplasia para ambos sexos. Esta cifra representa el 28% de la mortalidad por cáncer y está por encima de las muertes ocasionadas por cáncer de mama, próstata y colorrectal, que son los otros tres tumores con mayor índice de mortalidad.

En Europa, la tasa de incidencia es de 150.000 casos nuevos al año, representando la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera en mujeres. La incidencia de esta patología va disminuyendo entre varones a la vez que aumenta entre mujeres y adultos jóvenes. En España la tasa de incidencia es de 15.000 casos nuevos al año y la de mortalidad de 14.000 casos al año.

Entre los factores de riesgo asociados a esta patología (asbestos, gas radón, hidrocarburos aromáticos policíclicos, radiaciones ionizantes, predisposición genética), es el tabaco el más ampliamente estudiado pudiendo afirmar que el 80% de las muertes por cáncer de pulmón son debidas al consumo de este. La mortalidad por cáncer de pulmón en fumadores llega a multiplicarse por 22 en hombres y por 12 en mujeres con

respecto a los no fumadores. Existe un efecto dosis-respuesta con incremento del riesgo en función de la cantidad de tabaco y el tiempo que se es fumador. Después de dejar de fumar el riesgo disminuye pero nunca hasta niveles basales. A igualdad de exposición, las mujeres poseen más riesgo posiblemente debido a diferente metabolismo de la nicotina y a factores hormonales.

La elevada incidencia y la mortalidad asociadas al cáncer de pulmón justificarían la existencia de metodologías de screening, sin embargo, los estudios efectuados hasta la fecha con los métodos existentes (radiografía de tórax y citología de esputo), no han mostrado eficacia en términos de descenso de la evolución de la mortalidad. Según la relación coste-beneficio obtenida de los resultados de los programas de detección precoz no se justificaría su práctica en población general, ni tampoco entre fumadores.

La patología puede dividirse en dos grandes grupos en función de sus características histológicas, curso clínico y respuesta al tratamiento:

**-Cáncer de pulmón microcítico** (16% de los cánceres de pulmón).

Se caracteriza por poseer el curso clínico más agresivo de todos los cánceres de pulmón si dejamos sin tratar al paciente, por estar claramente relacionado con el tabaco, presentar síndromes paraneoplásicos y ser altamente sensible a RT y QT.

**-Cáncer de pulmón no microcítico** (84 % de los cánceres de pulmón).

Posee un crecimiento lento, sensibilidad moderada a RT y baja a QT.

Se trata de un grupo heterogéneo que incluye:

**-Adenocarcinoma** (40% de los cánceres de pulmón): más común en no fumadores.

-*Carcinoma de células escamosas o epidermoide* (30% de los cánceres de pulmón): con crecimiento lento y relacionado con el tabaco.

-*Carcinoma de células grandes* (14% del total de cánceres de pulmón).

## **DIAGNÓSTICO**

Entre los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón, la tos es el más frecuente de ellos. Suelen aparecer también hemoptisis (50-60%), disnea, dolor pleurítico y pneumonitis. Indicativos de afectación mediastínica serían la disfonía, disfagia, taponamiento cardíaco y síndrome de la vena cava superior. Puede presentarse síndromes como el de Horner (miosis, ptosis, enoftalmos, anhidrosis, debilidad y atrofia de músculos de la mano) o el de Pancoast (tumor del sulcus con dolor de hombro y brazo).

El cáncer microcítico debido a su rápida proliferación, suele presentarse al diagnóstico como enfermedad sistémica y los pacientes presentan metástasis en el 60-70% de los casos. El cáncer de pulmón no microcítico es de crecimiento más lento y debuta con metástasis en el 50% de los casos. Existen signos relacionados con la enfermedad metastásica que van a depender mayoritariamente de la localización de esta (hueso, hígado, cerebro, pulmón contralateral y suprarrenales).

También podemos identificar una serie de síntomas paraneoplásicos frecuentes según el tipo de cáncer: microcítico (SIAD, Cushing ectópico, Eaton-Lambert) y no microcítico (hipercalcemia, osteoartropatía pulmonar hipertrófica).

Las técnicas diagnósticas pretenden una localización primaria del tumor, a través de anamnesis y exploración física del paciente, evaluación de placas

de tórax y TAC toraco-abdominal, obtención de tejidos (citología de esputo, fibrobroncoscopia, biopsia, totacentesis) y test de funcionalidad pulmonar para valorar la elección de cirugía. Se realizan técnicas de estadificación del mediastino y de extensión de la enfermedad. Es importante en el caso de cáncer microcítico descartar la existencia de metástasis a nivel de cabeza, abdominal y óseo. En cáncer no microcítico es interesa distinguir la reseccabilidad del tumor (IIIA vs IIIB) a través de mediastinoscopía, descartando también la presencia de metástasis abdominal (CT combinada con PET).

## ESTADIAJE

El estadiaje va a depender del tipo de cáncer:

**-Cáncer de pulmón microcítico:** estadio limitado (30-40%) y estadio extendido (60-70%).

**-Cáncer de pulmón no microcítico:**

**Estadio IA:** T1, N0, M0

**Estadio IB:** T2, N0, M0

**Estadio IIA:** T1, N1, M0

**Estadio IIB:** T2, N1, M0

T3, N0, M0

**Estadio IIIA:** T1-3, N2, M0

T3, N1, M0

**Estadio IIIB:** Cualquier T, N3, M0

T4, Cualquier N, M0

**Estadio IV:** Cualquier T, cualquier N, M1

## TRATAMIENTO

### ***-CANCER PULMÓN MICROCÍTICO (NCCN Guidelines 2002)***

Tal como indicamos anteriormente se trata de una patología muy sensible a radiación y quimioterapia, que suele ser enfermedad sistémica al diagnóstico, por lo que la cirugía no tiene cabida. La supervivencia a los 5 años es del 5%.

**Estadío limitado:** Nos referimos a una supervivencia sin tratamiento de 11 semanas. Se trata de un tumor confinado a un hemitórax y a ganglios linfáticos regionales que puede ser abarcado dentro del campo de la radioterapia. El 40-50% de los pacientes viven a los 2 años (mediana de supervivencia de 18-24 meses).

El tratamiento de elección consiste en radioterapia torácica (RT) concurrente con quimioterapia (QT). Cisplatino-Etoposido (4-6 ciclos), es el esquema con mayor evidencia científica para ser utilizado, si bien el Carboplatino es considerado una alternativa razonable al Cisplatino. La radioterapia craneal profiláctica forma parte de la terapia estándar de pacientes con respuesta completa a quimioterapia, (reciente metaanálisis muestra mejoras de supervivencia a los 3 años del 15%-21%).

**Enfermedad extendida:** La supervivencia sin tratamiento es de 5 semanas. La enfermedad se localiza fuera de los límites indicados anteriormente. Raramente curable, los tratamientos prolongan supervivencia de 7-11 meses. El tratamiento de elección es la QT (6-8 ciclos). El esquema estándar

continúa siendo EP. La inclusión de esquemas de 4 drogas, en los que se añade ciclofosfamida y epirrubicina al clásico EP, se ha mostrado superior a este en términos de supervivencia pero considerablemente más tóxico.

Los regímenes más habituales de tratamiento son: Etopósido-Cisplatino (EP), Etopósido-Carboplatino (EC), Ciclofosfamida-Doxorubicina-Vincristina (CAV), regímenes que alternan EP y CAV, CAE, CAVE, VIP, ICE ACE. Todos los tratamientos son repetidos cada 3-4 semanas.

Existen además nuevos agentes antineoplásicos experimentales administrados en monoterapia o en terapia combinada: Topotecan, Topotecan-Paclitaxel, Cisplatino-Irinotecan (Japón), Cisplatino o Carboplatino-Paclitaxel, Cisplatino o Carboplatino-Paclitaxel- Etopósido y Cisplatino-Gemcitabina.

Platino-irinotecan puede ser la alternativa a EP como tratamiento estándar según los

resultados de un estudio Japonés. Este ensayo necesita otro estudio confirmatorio en

nuestro medio.

Se deben administrar regímenes menos tóxicos (monoterapia), en personas mayores, no estando recomendado el Etopósido oral por resultar ser más tóxico, mostrar una menor calidad de vida y peor supervivencia que otros regímenes tradicionales.

## **-CANCER PULMÓN NO MICROCÍTICO (NCCN Guidelines 2002, ASCO Guidelines 2003)**

El tratamiento consiste en quimioterapia, radioterapia o cirugía, como terapias únicas o combinadas en función de cada estadio. La patología al diagnóstico se puede dividir en tres categorías que reflejan la extensión de la enfermedad y el abordaje terapéutico:

### **PATOLOGÍA RESECABLE (I, II y algún IIIA)**

La cirugía es el tratamiento de elección. Se recomienda RT adyuvante para pacientes con estadio I y II con márgenes positivos o estadio II con márgenes negativos pero con características especiales (disección inadecuada de nódulo en ganglio mediastínico, extensión extracapsular). El manejo de estadio IIIA es controvertido aunque el abordaje se considera multidisciplinario (bien QT neoadyuvante + cirugía o cirugía + QT con o sin RT).

### **PATOLOGÍA NO RESECABLE (IIIB algún IIIA irresecable).**

El tratamiento de elección es RT junto a QT basada en platinos con número de ciclos no superior a 4 (2-4 ciclos), sin estar establecido aún qué régimen quimioterápico es el más adecuado.

### **PATOLOGÍA METASTÁSICA (estadio IV).**

La QT basada en platinos es el tratamiento de elección para enfermos con PS de 0-2 y utilización de los mejores cuidados paliativos disponibles es la mejor opción para los pacientes con PS 3-4. El mejor régimen no está

establecido, pero si que la duración de la terapia no debe exceder los 6 ciclos. Las metástasis cerebrales aisladas deben ser reseadas y tratadas seguidamente con RT. Existen evidencias de que docetaxel en segunda línea mejora la supervivencia en enfermedad localmente avanzada y metastásica tras fracaso terapéutico con platinos.

## **REGÍMENES UTILIZADOS**

Tal como se ha indicado anteriormente la quimioterapia gira en torno a los platinos. Según resultados de un estudio (Schiller ASCO 2000), se ha comprobado que determinados esquemas terapéuticos poseen similar eficacia:

Cisplatino-Paclitaxel=Carboplatino-Paclitaxel=Cisplatino-

Docetaxel=Cisplatino-Gemcitabina. Otros posibles tratamientos empleados son Cisplatino-Vinorelbina y Cisplatino-Irinotecan (Japón).

## **DIRECCIONES FUTURAS**

Las líneas de investigación están dirigidas a desarrollar la prevención a nivel de control del tabaco y la quimioprevención, así como, a determinar el papel de la neoadyuvancia y adyuvancia en el cáncer de pulmón no microcítico. Es de interés también conocer el lugar en la terapia de nuevos fármacos como son los inhibidores de la angiogénesis e inhibidores de EGFR.

En la actualidad Gefitinib es recomendado para el tratamiento de pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica que han sufrido

fracaso terapéutico inicialmente a esquema con platinos y a docetaxel en segunda línea de tratamiento.

Mediante la revisión de las principales guías sobre el tratamiento del cáncer de pulmón y teniendo en cuenta la práctica clínica asistencial hemos recopilado los esquemas de quimioterapia más representativos de dicha patología.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Parkin,CA Cancer J. Clin 99
2. Adaptado de Greenlee RT, et al. CA Cancer J Clin. 2000;50: 16.
3. Fossella, F.V. et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. J Clin Oncol 2000,18:2354-62.
4. Schiller JH. Et al. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Amer Soc Clin Oncol 2000; 19:1a.
5. NCCN small cell lung cancer practice guidelines 2002. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
6. NCCN Non-small cell lung cancer practice guidelines 2002. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
7. ASCO: Clinical practice guidelines for unresectable NSCLC. Clin Oncol 1997; 15: 2996-3018.
8. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003

9. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2004. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2004. Also available on line. Last accessed December 13, 2004.
10. David G. Et al. Journal of Clinical Oncology, Vol 22, Nº 2 (January 15), 2004;pp. 330-353.