

Conducta integral en el cáncer de pulmón no microcítico

Integral behavior in the non-microcytic lung

Miguel Ángel Yanes Quesada^I; Marelys Yanes Quesada^{II}; Raúl Calderín Bouza^{III}; Alfredo Nasiff Hadad^{IV}; Julieta Sánchez Ruiz^{III}

^IEspecialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Endocrinología. Profesora Auxiliar. Investigadora Agregada. Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El cáncer de pulmón no microcítico constituye la principal causa de muerte por cáncer en la mayoría de los países del mundo. Por este motivo realizamos esta revisión que tiene como objetivo ofrecer una panorámica de la integración de las líneas de tratamiento que se deben llevar en esta enfermedad. Las opciones fundamentales de tratamiento son: cirugía, quimioterapia, radioterapia, tratamiento con monoclonales y vacunas. La integración entre ellas hace posible una mejor respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Cáncer de pulmón no microcítico.

ABSTRACT

The non-microcytic lung cancer is the leading cause of death from cancer in most of world countries. That is the objective of present review is to offer a panorama of

the integration of these lines of treatment inherent in the disease. The main options of treatment are: surgery, chemotherapy, radiotherapy, treatment with monoclonal antibody therapy and vaccines. Its integration makes possible a better response to treatment.

Key words: Non-microcytic lung cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es el más común entre las neoplasias malignas y constituye el 80 % de todos los tumores de pulmón. Esta entidad representa la principal causa de muerte por cáncer en la mayoría de los países del mundo.¹

Todos los años se diagnostican en los Estados Unidos 173 000 casos nuevos de carcinoma pulmonar primario (93 000 hombres y 80 000 mujeres), de los cuales el 83 % fallece en los 5 años siguientes.²

La frecuencia más alta ocurre en edades comprendidas entre los 55 y 65 años.^{1,2} Aproximadamente, el 40 % de los pacientes con CPNM se presenta con una enfermedad avanzada (estadios III o IV) y no se les pueden aplicar tratamientos potencialmente curativos; a los 5 años se alcanza una supervivencia de menos del 5 %.³ Hasta ahora, los tratamientos empleados tienen una eficacia limitada, puesto que las respuestas no se mantienen en el tiempo (período libre de enfermedad), ya que en gran parte de los casos aparecen tempranamente recidivas locales o metástasis.

En todo momento, la conducta ante un paciente con cáncer se debe basar en una atención integral e individualizada que permita, junto a las nuevas terapias, lograr una respuesta terapéutica duradera, con el objetivo futuro de curar la enfermedad.

En la presente revisión nos hemos propuesto ofrecer una panorámica de la atención integral al paciente con cáncer de pulmón no microcítico.

DESARROLLO

La conducta que se sigue con estos pacientes pasa por 3 momentos:

- Diagnóstico y estadiación de la enfermedad.
- Tratamiento específico del tumor. Pilares del tratamiento.
- Seguimiento y tratamiento de las complicaciones, ya sean del propio tumor o secundarias a los efectos adversos de los medicamentos, así como la atención de las comorbilidades.

Diagnóstico y estadiación de la enfermedad

Cuando se sospecha clínicamente que un paciente presenta un CPNM debe realizarse una amplia recolección de datos y exámenes complementarios para lograr un diagnóstico preciso. La estadiación de la enfermedad es pieza clave para decidir la conducta posterior. En esta etapa, el enfermo sufre temores y dudas en relación con su enfermedad; por lo tanto, es muy importante establecer una adecuada relación médico-paciente en aras de brindar una cooperación eficaz al paciente para su tratamiento ulterior.

Tratamiento específico del tumor. Principales pilares de tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento oncológico es importante tener en cuenta las comorbilidades presentes en el individuo como: diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, hepatopatía crónica, SIDA, entre otras. Estas enfermedades deben ser controladas antes y durante la terapia elegida.

Existen pilares básicos en el tratamiento del CPNM. La selección y el orden de cada uno de ellos dependen de diversos factores: el estado general del paciente, la presencia de enfermedades crónicas asociadas, el estadio de la enfermedad, así como el consentimiento del paciente para recibir alguna de las modalidades terapéuticas que se le pueden brindar.

- Cirugía

En los estadios IA, IB, IIA y IIB, que puedan tolerar la intervención quirúrgica, el tratamiento más adecuado es la cirugía. En la etapa IIIA, en aquellos pacientes más jóvenes, función cardiopulmonar e índice de Karnofsky en 100 puntos, la quimioterapia sinérgica acompañada o no por radioterapia, puede reducir la carga tumoral total, tratar las micrometástasis y contribuir a que la intervención quirúrgica sea más segura y eficaz.²

- Quimioterapia

Es la modalidad de tratamiento más utilizada en CPNM avanzado, sobre todo la combinación de 2 medicamentos. Las evidencias indican que algunos marcadores genéticos pueden ser predictivos de resistencia a la quimioterapia. Algunos genes como ERCC1, XPD polymorphisms, RRM1, BCRA1, etc, se relacionan con resistencia a las sales de platino y otras drogas.⁴

En la última década se han incorporado nuevos agentes (taxanos, vinorelbina, gemcitabina) que se han combinado con sales de platino. Estas combinaciones han superado la monoquimioterapia en términos de supervivencia y respuesta, y se han convertido en el tratamiento estándar.⁵⁻⁹

Con respecto a la superioridad del cisplatino vs. carboplatino, hay estudios a favor de uno y del otro, pero un reciente meta-análisis determinó una diferencia del 11 % de supervivencia superior para el cisplatino.⁹⁻¹¹

Docetaxel en monoterapia es el medicamento de elección utilizado como segunda línea.^{9,12}

La combinación de carboplatino, gemcitabina y talidomida fue efectiva y bien tolerada en pacientes en estadios II-B y III, y se logró estabilidad de la enfermedad.¹³

La administración simultánea de radioterapia y quimioterapia tiene la ventaja de que consiste en una actuación inmediata sobre la enfermedad de manera local y las micrometástasis, así como la potenciación de la eficacia de la radioterapia por el efecto radiosensibilizador (sinergismo) de algunos citostáticos como el cisplatino, lo cual favorece la respuesta al tratamiento; sin embargo, al combinar estas modalidades terapéuticas se puede producir un incremento de la toxicidad y aumentar los efectos adversos.

Atendiendo la atención integral del paciente sometido a quimioterapia, se requiere de una vigilancia por un personal de enfermería altamente calificado que cumpla adecuadamente las indicaciones médicas. Se debe administrar la hidratación prequimioterapia y posquimioterapia correctamente para garantizar un adecuado funcionamiento renal, sobre todo cuando se utilizan medicamentos nefrotóxicos como el cisplatino. Se debe ofrecer líquidos a los pacientes que toleren la vía oral, además de medir la diuresis. Estos cuidados se mantienen los días siguientes a la quimioterapia para evitar efectos tóxicos medicamentosos.

La dieta debe ser balanceada y evitar el consumo de agentes antioxidantes (vitaminas) que puedan interferir en la acción de la quimioterapia.

La duración de la quimioterapia no debe exceder de 4 ciclos siempre que exista estabilización de la enfermedad, y no más de 6 ciclos si hay respuesta; pues un número mayor puede conducir al aumento de la toxicidad con deterioro de la calidad de vida.¹⁴

- Radioterapia

La radioterapia (RT) como tratamiento locorregional del cáncer de pulmón es una estrategia de primera línea. Como tratamiento radical en el CPNM sigue siendo la mejor alternativa a la cirugía en los pacientes inoperables, por causas funcionales o por contraindicación quirúrgica, con cifras de supervivencia, a los 2 años, próximas al 40 % en estadios I y II.¹⁵

Esta modalidad terapéutica ha experimentado grandes adelantos en los últimos años. Ofrece ventajas en el tratamiento local o regional del cáncer ya que preserva la estructura y función de órganos y tejidos.

Debido a la interacción con el oxígeno molecular, la radiación induce la formación de superóxidos, peróxido de hidrógeno o radicales hidroxilo que dañan o destruyen el ADN celular, el que se considera el blanco crítico para la muerte celular por radiación. A medida que el tumor disminuye de tamaño con el tratamiento puede mejorar su oxigenación.¹⁶ Por este motivo, el paciente debe tener una adecuada oxigenación de la hemoglobina, sobre todo en aquellos que presentan tumores voluminosos con zonas de hipoxia.

La combinación radioterapia-quimioterapia ha demostrado una elevada eficacia ya que se alcanzan períodos libre de enfermedad más prolongados, como se reporta en un estudio reciente,¹⁷ en el que se comparan 2 grupos de pacientes, uno con

quimioterapia y radioterapia simultánea y otro con tratamiento secuencial (radioterapia consecutiva a la quimioterapia), el tratamiento simultáneo alcanzó mejor respuesta.

- Anticuerpos monoclonales (AcM)

El advenimiento de los monoclonales constituye una revolución en el tratamiento del cáncer en general y de pulmón en particular. Los más conocidos son erlotinib y gefitinib, que actúan bloqueando la enzima tirosinquinasa y, por tanto, el crecimiento tumoral.¹⁸ Son medicamentos costosos, pero generalmente bien tolerados, con pocos efectos adversos.

El erlotinib es utilizado como segunda línea de tratamiento cuando ha fallado al menos una quimioterapia. Es de elección en el adenocarcinoma del pulmón en mujeres que nunca han fumado y en pacientes que sobreexpresan el receptor EGF.¹⁸ Estos medicamentos pueden utilizarse en monoterapia o asociados a fármacos antiangiogénicos (bevacizumab). De esta forma se consigue aumentar la respuesta y mejorar la supervivencia.

En Cuba, en los últimos años se ha venido trabajando intensamente en la obtención de medicamentos que puedan cambiar el curso natural del cáncer del pulmón. Se están realizando múltiples ensayos clínicos liderados por el Centro de Inmunología Molecular en varias instituciones hospitalarias. Medicamentos como el nimotuzumab, se utilizan asociados a la terapia radiante por su efecto radiosensibilizador, además de tener un efecto inmunomodulador, proapoptótico y antiproliferativo que mejora la respuesta terapéutica y la calidad de vida de los pacientes. El nimotuzumab (hr3) es el medicamento más conocido y se trata de un anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado, obtenido en el Centro de Inmunología Molecular (CIM), mediante técnicas de ingeniería genética, que reconoce al EGFR con alta afinidad. Para caracterizar la actividad farmacológica del AcM se llevaron a cabo experimentos *in vitro* e *in vivo*.¹⁹ También efectuaron ensayos clínicos con vacunas (EGF) para disminuir el crecimiento tumoral y mejorar la calidad de vida de los pacientes, con pocos efectos indeseables.

Seguimiento y tratamiento de las complicaciones

Al concluir el tratamiento se debe reevaluar integralmente al paciente, lo que incluye: interrogatorio para buscar síntomas atribuibles a la enfermedad tumoral o al tratamiento y la desaparición de los síntomas previamente existentes; el examen físico detallado y los exámenes complementarios que permiten conocer el estado del paciente. Si la enfermedad persiste se debe considerar un nuevo plan de rescate. Si se ha logrado que el paciente esté libre de enfermedad se debe seguir periódicamente para detectar precozmente recidiva local o metástasis antes que sean clínicamente manifiestas.

Aun cuando la vida no pueda prolongarse, los cuidados de sostén son determinantes en la calidad de vida. Se debe priorizar el alivio del dolor y el control de las náuseas, esta última como consecuencia del tratamiento. El apoyo psicosocial es de vital importancia, ya que estos pacientes a menudo padecen depresión y ansiedad, puesto que la mayor preocupación es siempre el temor a la recidiva (síndrome de Damocles).

Durante el tratamiento de la enfermedad neoplásica pueden aparecer complicaciones propias de la enfermedad o como consecuencia de los efectos

adversos del tratamiento específico como: anemia, sepsis, neuropatías, aceleración de la aterosclerosis y alteraciones cardiovasculares.²⁰ Estas complicaciones deben ser identificadas y tratadas; de ahí la importancia de realizar un exhaustivo examen físico periódicamente.

Por otra parte, el paciente con CPNM, no está exento de sufrir otras enfermedades previas o posteriores al diagnóstico del tumor. La atención de estas enfermedades exige de adecuada vigilancia. Los efectos de un inadecuado control de la diabetes mellitus favorece el desarrollo de infecciones en individuos inmunocompetentes.

La hipertensión arterial sistólica descontrolada favorece el sangrado intratumoral de una metástasis cerebral.

La aplicación de drogas antiangiogénicas puede precipitar un infarto cardiaco y fenómenos tromboembólicos. El desbalance hidroelectrolítico contribuye a la disfunción de órganos sometidos a drogas muy tóxicas.²¹ La pobre percepción del estado cognitivo del paciente y su tratamiento tardío acelera el estado demencial, por tanto el paciente con tumor se beneficia si se trata como una enfermedad crónica no transmisible.

Consideraciones finales

A pesar de los avances en cada una de las líneas de tratamiento en los pacientes con neoplasia del pulmón, el pronóstico se mantiene sombrío por lo que la prevención es el único tratamiento seguro. La atención de los pacientes de manera integral, tanto en la esfera psíquica como en la física, la identificación y el tratamiento precoz de las complicaciones, la búsqueda activa de las metástasis, así como la óptima combinación de las diferentes modalidades terapéuticas deben ser la prioridad de los ensayos del futuro.

Es bien conocido que el diabético, el hipertenso o el dislipidémico morirán algún día de una complicación clínica de la aterosclerosis, pero al tratarlo no lo hacemos pensando que morirá; sin embargo, cuando se identifica un tumor, queremos saber "cuanto tiempo le queda" lo que indica la aceptación irremediable de la muerte, como si quedara poco por hacer. Sin ser ajeno a que esta realidad se presenta en algunos pacientes con deterioro físico, en quienes se descubre un tumor avanzado, debemos encarar el cuidado del paciente con tumor de pulmón con otra perspectiva, apoyados en los métodos actuales de detección temprana y por el fácil acceso a los servicios de salud, ello modificaría el pronóstico y la calidad de vida de un gran número de pacientes. No es bueno el pensamiento fatídico de que al final morirá. Esta no sería una sentencia novedosa para ningún ser viviente, cualquiera que sea su enfermedad o el estado de salud, pero debemos cambiar la conducta ante un paciente con tumor, extender su tratamiento más allá del tumor, introducir factores no farmacológicos (nutrición, ejercicios, peso corporal), atender las comorbilidades, la rehabilitación física y mental, la vigilancia evolutiva, en fin, transformar dicha conducta ante un enfermo crónico. Este cambio de paradigma pudiera contribuir a prolongar la vida de los enfermos adicionalmente a lo que hoy se logra con cirugía, quimioterapia y anticuerpos monoclonales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cobo M, García M, Torres J, Paes F, Arrabal R, Pages C. Avances en el tratamiento sistémico del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado. Rev Neumosur. 2006;18(3):158-68.
2. Minna DJ. Neoplasias de pulmón. En: Trinsley R. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16a. ed. New York: Mc Graw-Hill Interamericana editores, S.A; 2005. p. 567-78.
3. Thomas CRJ, Williams TE, Cobos E, Turrisi AT. Lung cancer. En: Lenhard REJ, Osteen RT, Gansler T, editores. Clinical oncology. Atlanta, GA: The American Cancer Society; 2001. p. 269-95.
4. Cobo M, Gil S, Villar E, Alés I, Montesa A, Alcaide J et al. Nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico: farmacogenómica. Oncología. 2006;29(2):55-64.
5. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H. Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. Ann Oncol. 2004;15:1782-9.
6. Pfister D, Johnson D, Azzoli C. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-small Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. J Clin Oncol. 2004;22:330-53.
7. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2005;16:28-9.
8. Delbaldo C, Michiels S, Syz N. Benefits adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. JAMA. 2004;292:470-84.
9. Isla D, Lastra R, Aguirre E, Ortega E, Lambea J, Andrés R. Abordaje terapéutico del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado: ¿estamos "avanzando"? Oncología Barc. 2005;28(7):117-45.
10. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M. Gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine plus carboplatin in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. Lung Cancer. 2003;42:321-31.
11. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher D. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Cooperative Multinational Trial. Ann Oncol. 2002;13:1539-49.
12. Shepherd F, Dancey J, Ramlau R. Prospective randomized trial of docetaxel vs best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2000;18:2095-103.
13. Dudek AZ, Lesniewski-Kmak K, Larson T, Dragnev K, Isaksson R, Gupta V, et al. Phase II trial of Carboplatin, Gemcitabine plus Thalidomide for stages II B and III non small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2009;4(8):969-75.
14. Socinsky MA, Schell MJ, Peterman A. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2002;20:1335-43.

15. Felipe A, Calvo M, González C. Radioterapia en cáncer de pulmón: integración terapéutica en oncología multidisciplinara. Revisiones en cáncer. ISSN. 2005;17(3):92-101.
16. Salmon SE, Bertino JR. Principios de la terapéutica del cáncer. Cecil. Tratado de Medicina Interna. 20 a ed. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 1996:1190-206.
17. Tokada M, Fukuoka M, Kawhara M. Radioterapia en el cáncer de pulmón. ¿Es importante el momento? J Clin Oncol. 2002;20(14):3054-60.
18. Tsujino K, Kawaguchi T, Kubo A, Aono N, Nakao K, Koh Y. Response rate is asociate with prolonged survival in patient with avanced non small cell trated with Erlotinib y Gefitinib. J Thorac Oncol. 2009;4(8):994-1001.
19. Crombet T, Pérez R, Lage A, Osorio M, Cruz T. Biotecnología Aplicada. 2003;20(1):110-25.
20. Nasiff-Hadad A, Pérez PLM y Panel de expertos para la elaboración del anteproyecto. Primer Consenso Nacional de Dislipoproteinemias: Guía nacional para la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de las dislipoproteinemias. Rev Cubana Endocrinol. 2006;17(suppl):34-8.
21. Nasiff Hadad A, Pérez Caballero MD, Quintero Danavy G. La hipertensión arterial en la comunidad. Rev Cubana Med. 1980;19:309-17.

Recibido: 25 de octubre de 2009.

Aprobado: 3 de junio de 2010.

Dr. *Miguel Ángel Yanes Quesada*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300.