

## **Características clínicas y evolutivas de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas**

### **Clinical features of patients with small-cell lung cancer**

**Dr. Francisco Martínez Fera,<sup>I</sup> Dra. Loretta Eugenia Matos Pineda,<sup>II</sup> Dra. Soraida Cándida Acosta Brooks<sup>II</sup> y Dr. Carlos Oliver Cobián Caballero<sup>II</sup>**

<sup>I</sup> Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>II</sup> Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

### **RESUMEN**

Se realizó un estudio observacional descriptivo, longitudinal y retrospectivo de 46 pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas, diagnosticados histopatológicamente y tratados por el Grupo de Atención a Pacientes con Tumores de Pulmón del Hospital Provincial Clínicoquirúrgico Docente "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde enero del 2002 hasta diciembre del 2014, con vistas a identificar las características clínicas y evolutivas en ellos, además de evaluar su supervivencia global. La enfermedad predominó en el sexo masculino, sobre todo en las edades de 55 a 74 años, y sus formas de presentación más frecuentes fueron la bronconeumónica y la hiliar infiltrativa pulmonar, detectadas de manera clínica y radiológica, respectivamente. Por otra parte, el diagnóstico histológico se obtuvo principalmente a través de la broncoscopia con biopsia y el esputo citológico, en una etapa limitada, y aunque en la mayoría de los pacientes se pudo aplicar como tratamiento de primera línea la combinación de carboplatino y etopósido, la supervivencia al año fue menor que una tercera parte del total de la serie.

**Palabras clave:** cáncer de pulmón de células pequeñas, quimioterapia, respuesta al tratamiento, supervivencia.

### **ABSTRACT**

A descriptive, longitudinal and retrospective observational study of 46 patients with small-cell lung cancer, diagnosed histopathologically and treated by the Care Group to patients with lung tumors in "Saturnino Lora Torres" Teaching Clinical Surgical Provincial Hospital in Santiago de Cuba, was carried out from January, 2002 to December, 2014, aimed at identifying their clinical features and evaluating their global survival. The disease prevailed in the male sex, mainly in the 55 to 74 age group, and its most frequent presentation were the bronchopneumonic and lung infiltrative hilar types, detected in a clinical and radiological way, respectively. On the other hand, the histological diagnostic was obtained mainly through the bronchoscopy with biopsy and the cytological sputum, in a limited stage, and although in most of the patients the carboplatin and etoposide combination could be apply as first line treatment, the survival at a year was less than a third part of the whole series.

**Key words:** small-cell lung cancer, chemotherapy, treatment response, survival.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPCP) y sus elementos patológicos, fueron reconocidos por primera vez por Barnard en 1926. Más tarde, Watson y Berg describieron los elementos clínicos de la enfermedad en detalle, y notaron su localización central predominante en la radiografía de tórax, así como su tendencia a la diseminación precoz, la alta frecuencia de metástasis encontradas en autopsias y una alta tasa de respuesta al tratamiento con quimioterapia.<sup>1</sup> Aunque la mayoría de los pacientes responde a la quimioterapia, más de 95 % fallece por la enfermedad y es muy raro que se presente lo suficientemente localizada como para que sea posible su resección quirúrgica.

Su aparición se encuentra relacionada, en 95 % de los casos, con el consumo de tabaco,<sup>1</sup> y es el subtipo de tumores sólidos más invasivo, debido a los síntomas inespecíficos en sus estadios tempranos, su rápido crecimiento, alto grado de malignidad y tendencia a desarrollar metástasis desde fases tempranas; además representa 20 % de todos los carcinomas pulmonares.<sup>2-5</sup> Sin ningún tipo de tratamiento, su pronóstico es de 2 a 4 meses de vida desde el diagnóstico, y las estrategias de tratamiento locales como único procedimiento raramente producen supervivencias prolongadas. De igual modo, la poliquimioterapia ha mejorado claramente los resultados, tanto en el estadio limitado como en el extendido, con índices de respuestas globales de 80-90 % y 60-80 %, respectivamente, aunque menos de 3 % de los pacientes de este último grupo alcanzarán 3 años de supervivencia.<sup>6</sup>

A partir de 1988, por acuerdo del Comité de Patología de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, se prefirió clasificar a esta variedad como: carcinoma de células pequeñas, carcinoma mixto de células pequeñas y grandes o carcinoma combinado de células pequeñas, cuando se unen estas células con componentes neoplásicos escamosos o glandulares, o ambos.<sup>7</sup>

El cáncer de pulmón, y en especial el microcítico, persiste como un desafío para la medicina, porque a pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico y en los recursos terapéuticos, continúan siendo insuficientes los resultados del tratamiento, evidenciados por las escasas curaciones en relación con la cantidad de afectados asistidos.<sup>8</sup> Tomando en cuenta el incremento del número de estos pacientes, y que por el letal pronóstico de la enfermedad rara vez son incluidos en ensayos clínicos y, por tanto, reciben menos oportunidades terapéuticas; se decidió desarrollar la presente investigación.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo de los pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas, que fueron diagnosticados histopatológicamente y tratados por el Grupo de Atención a Pacientes con Tumores de Pulmón del Hospital Provincial Clínicoquirúrgico Docente "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, en el período comprendido desde enero del 2002 hasta diciembre del 2014, a fin de identificar las características clínicas y evolutivas en ellos, además de evaluar su supervivencia global.

El universo de trabajo lo constituyeron 46 pacientes de 35 o más años de edad biológica, de ambos sexos, que cumplieran los criterios de inclusión establecidos para la investigación:

Pacientes con estado funcional igual o mayor de 70 %, según la escala de Karnofsky, y menor o igual a 2, según el Eastern Cooperative Oncology Group.

Pacientes con la variedad histológica de carcinoma pulmonar de células pequeñas

A tal efecto se consideraron las variables: edad, sexo, forma clínica de presentación del cáncer, forma radiológica de presentación del cáncer, pruebas complementarias diagnósticas y primera línea terapéutica aplicada. Los datos se extrajeron de las historias clínicas y fueron analizados estadísticamente con el empleo del porcentaje, la media y la mediana como medidas de resumen.

## RESULTADOS

El cáncer de pulmón de células pequeñas predominó en el sexo masculino, con 80,4 %, y en el grupo etario de 65 a 74 años, con 32,7 % (tabla 1).

**Tabla 1.** Pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas según grupo etario y sexo

Grupo etario (años)	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
35 a 44	2	4,3	1	2,2	3	6,5
45 a 54	8	17,4	2	4,3	10	21,7
55 a 64	13	28,3	1	2,2	14	30,4
65 a 74	11	23,9	4	8,7	15	32,7
75 y más	3	6,5	1	2,2	4	8,7
Total	37	80,4	9	19,6	46	100,0

En la tabla 2 se muestra que la forma clínica de presentación más frecuente fue la bronconeumonía crónica, con 28,3 %, seguida de la bronconeumonía aguda y el dolor torácico, con 15,2 % en cada caso.

**Tabla 2.** Pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas según formas clínicas de presentación

Formas clínicas de presentación	Pacientes	
	No.	%
Bronconeumonía aguda	7	15,2
Bronconeumonía crónica	13	28,3
Hemoptoica	5	10,9
Mediastinal	5	10,9
Artropática	1	2,2
Neurológica	3	6,5
Hallazgo radiológico	2	4,3
Dolor torácico	7	15,2
Neumónica	1	2,2
Otras	2	4,3
Total	46	100,0

Como forma radiológica de presentación, primó la hilar infiltrativa pulmonar en 60,9 % de los pacientes (tabla 3).

**Tabla 3.** Pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas según formas radiológicas

Forma radiológica	Pacientes	
	No.	%
Hiliar obstructiva	3	6,5
Hiliar infiltrativa pulmonar	28	60,9
Hiliar infiltrativa mediástica	2	4,3
Periférica nodular	7	15,2
Periférica infiltrativa	4	8,7
Pleural	2	4,3
Total	46	100,0

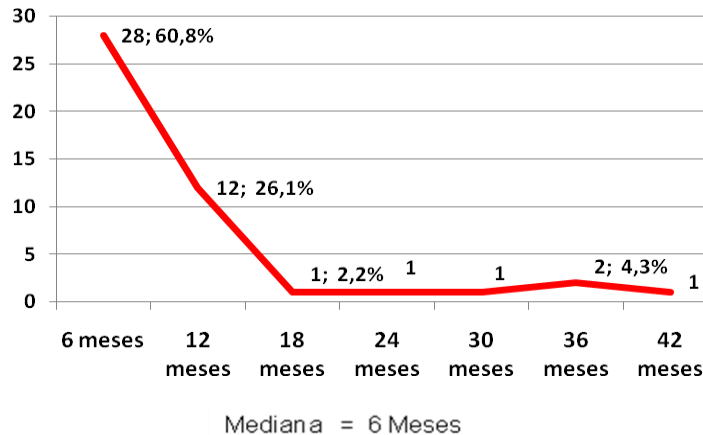
En la serie el examen complementario más útil para llegar al diagnóstico histológico fue la broncoscopia con biopsia, realizada en 41,3 % (19 pacientes), a la cual le siguió el esputo citológico, con 39,1 % (18 afectados). El resto de las pruebas practicadas ofreció un menor número de diagnósticos: biopsia aspirativa con aguja fina, con 13,1 % (6 pacientes), material de pieza quirúrgica y biopsia de ganglio, con 4,3 % y 2,2 %, respectivamente.

Generalmente se empleó la combinación de quimioterapia a base de carboplatino y etopósido, con 73,9 % de la casuística (tabla 4).

**Tabla 4.** Pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas según drogas usadas como primera línea terapéutica

Drogas usadas como primera línea	Pacientes	
	No.	%
Carboplatino y etopósido	34	73,9
Carboplatino y vincristina	2	4,3
Ciclofosfamida y vincristina	1	2,2
Ciclofosfamida, Adriamicina <sup>®</sup> y vincristina	5	10,9
No evaluados	4	8,7
Total	46	100,0

La mediana de supervivencia global en los integrantes de la serie fue de 6 meses, pues 60,8 % sobrevivió a los primeros 6 meses desde del diagnóstico y solo 26,1 % alcanzó el año de supervivencia (figura).



**Fig.** Probabilidad de supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas

## DISCUSIÓN

Las estigmatizadoras enfermedades malignas avanzan de manera pandémica, para convertirse en verdaderos desafíos a la hora de elaborar las políticas de salud en cualquier rincón del planeta; entre ellas se destaca, por su elevada frecuencia y mal pronóstico, el cáncer pulmonar, y de esta, su variante más invasiva, el cáncer de pulmón de células pequeñas.

Resulta oportuno señalar que la gran mayoría de los pacientes con CPCP son fumadores, y aunque este hábito ha aumentado considerablemente en los últimos años entre las mujeres, todavía es mucho más frecuente en los hombres, lo cual pudiera perfectamente explicar el amplio predominio de este sexo en la serie, que además sobresalió en las edades de 65 y más años, quizás debido a la nociva práctica por un tiempo más prolongado. Estos resultados concordaron con los de otros estudios efectuados en Cuba por Herrera Alemán<sup>9</sup> y Herrera *et al.*<sup>10</sup>

Por tratarse generalmente de tumores de localización central (hiliar), se define el diagnóstico histológico a través de la broncoscopia con biopsia y el esputo citológico, existe un predominio de las manifestaciones de síndrome mediastinal y suele presentarse la neumonitis obstructiva. Se ha llegado al consenso de que en los pacientes con CPCP debe aplicarse poliquimioterapia por su superioridad sobre la monoterapia.<sup>11</sup> En esta investigación se refuerza la hipótesis de que la quimioterapia basada en platino permanece siendo la piedra angular para el tratamiento; las combinaciones de cisplatino y etopósido son las que producen mejor resultado, incluso ante combinaciones de cisplatino con otras drogas que no sean etopósido.

De igual modo, el carboplatino ha sido ampliamente empleado en combinación con diferentes drogas clásicas y de última generación. De hecho, Brahmer y Ettinger<sup>12</sup> revisaron ampliamente el tema en 1998 y concluyeron que el carboplatino es tan efectivo como el cisplatino cuando se combina con etopósido, pero menos tóxico, excepto en lo que se refiere a la mielosupresión, por lo que se puede recomendar en ancianos y pacientes con mal estado general; sin embargo, durante los últimos 20 años no se ha logrado un impacto significativo en la supervivencia de estos afectados, que no excede los 5 años después del diagnóstico.<sup>13-16</sup>

Santos *et al*,<sup>17</sup> en su estudio realizado en el año 2015 en Portugal, exponen que los pacientes con cáncer de células pequeñas presentan una supervivencia baja. Por su parte, Cobo Dois *et al*<sup>18</sup> plantean que la mediana de supervivencia en la enfermedad limitada es de 18 meses cuando estos son tratados con una combinación de quimioterapia y radioterapia, mientras que los pacientes con una enfermedad extendida, tratados primeramente con quimioterapia, muestran altas tasas de respuestas globales de 60 a 70 %, y respuestas completas de 20-30 %, pero la mediana de supervivencia no suele superar los 9 meses.

Basado en que los beneficios no justifican los costos, existen y se realizan relativamente pocos estudios acerca de este tema, y por lo general los ensayos clínicos de nuevas drogas y opciones terapéuticas no incluyen a los afectados por esta variedad de cáncer pulmonar; realidad que debe ser cambiada para, algún día, poder revertir el pronóstico sombrío de estos pacientes. Confiemos en que el hombre en su eterna lucha por la vida logre derrotar a tamaño adversario.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neningen Vinageras E, del Castillo Carrillo C, Viada C, Barbán Suárez R, Gassiot Nuño C, González González J. Tratamiento del carcinoma de células pequeñas del pulmón y supervivencia a 5 años. *Medicina*. 2008 [citado 6 May 2015]; 47(4).
2. Pérez Gracia JL, López Picazo JM, Martín Algarra S, Viteri S, García Foncillas J, Gúrpide A. Carcinoma microcítico de pulmón. *Rev Med Univ Navarra*. 2007 [citado 2 Feb 2015]; 51(2).
3. Emin Erbaycu A, Gunduz A, Batum O, Zeren Ucar Z, Tuksavul F, Zeki Guclu S. Valores pretratamiento e inducidos por el tratamiento de enolasa específica de neurona en pacientes con cáncer de pulmón microcítico: estudio prospectivo, abierto. *Arch Bronconeumol*. 2010 [citado 2 Feb 2015]; 46(7).
4. Apolinario Hidalgo R. Actitud del internista ante neoplasia de origen desconocido. *Actas del XXXII Congreso Nacional de la SEMI y XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna*; 26-28 Oct 2011; Las Palmas, Gran Canaria. Gran Canaria: SEMI; 2011 [citado 2 Feb 2015].
5. Añel Rodríguez RM, Astigarraga Mallagaray E, García Pérez FJ. Carcinoma microcítico de pulmón. *FMC*. 2013; 20(6): 337-41.
6. Cobo Dols M, Gill Calle S, Villar Chamorro E, Alcaide García J, Alés Díaz I, Montesa Pino A, et al. Actualización en el tratamiento sistémico del carcinoma microcítico de pulmón. *Oncología*. 2005 [citado 20 Feb 2015]; 28(10).
7. Anbazhagan R, Tihan T, Bornman DM, Johnston JC, Saltz JH, Weigering A, et al. Classification of small cell lung cancer and pulmonary carcinoid by gene expression profiles. *Cancer Res*. 1999; 59(20):5119-22.
8. Toirac Lamarque RE. Protocolo de diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar. Santiago de Cuba: [s.n.]; 1993.
9. Herrera Alemán F. Actualidades en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. *Rev Med Hondur*. 2011 [citado 2 Feb 2015]; 79(1).

10. Herrera Villalobo C, Rodríguez Vázquez JC, Gassiot Nuño C, Pino Alfonso PP, Cid Guedes A. Influencia de la demora en el diagnóstico y el tratamiento en la supervivencia de pacientes con cáncer pulmonar. *Rev Cubana Med.* 2007 [citado 20 Feb 2015]; 46(1).
11. Garrido López P, Murcia Simón M, López Miranda E. Carcinoma microcítico de pulmón. En: Cortes Funes A, Colomer Bosch R, Alba Conejo E, Díaz Rubio E, González Barón M, Guillem Porta V, et al. *Tratado de oncología. T 1.* Barcelona: Publicaciones Permayer; 2009. p. 661-78.
12. Brahmer JR, Ettinger DS. Carboplatin in the treatment of lung cancer. *Oncologist.* 1998; 3(3): 143-54.
13. Gómez Herrero D, Alberti Marí A, Merino Sanjuán M, Boquera Ferrer ML, Jiménez Torres NV. Perfil de toxicidad y adherencia del esquema farmacoterapéutico gemcitabina-carboplatino en cáncer de pulmón no microcítico. *Farm Hosp.* 2011; 35(6): 298-304.
14. Navarro Expósito F, López González JL, Molina Villaverde R, Álvarez Mon Soto M. Cáncer microcítico de pulmón. *Medicine.* 2013; 11(4): 1441-6.
15. Cebollero Presmanes M, Sánchez Mora N, García Gómez R, Herranz Aladro ML, Álvarez Fernández E. Valor pronóstico de la expresión y amplificación genética de c-erbB-2 en el carcinoma microcítico de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44(3): 122-6.
16. Morales Sánchez L, Gassiot Nuño C, Nenínger Vinageras E, Prior García A, Rodríguez Vázquez JC. Supervivencia de pacientes con carcinoma broncogénico en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" de 1997-2002. *Rev Cubana Med.* 2009 [citado 20 Feb 2015]; 48(3): 48-53.
17. Santos AO, Pereira JP, Pedroso de Lima MC, Simões S, Moreira JN. In vitro modulation of Bcl-2 levels in small cell lung cancer cells: effects on cell viability. *Braz J Med Biol Res.* 2010 [citado 14 Ago 2014]; 43(10).
18. Lequaglie C, Patriarca C, Cataldo I, Muscolino G, Preda F, Ravasi G. Prognosis of resected well-differentiated neuroendocrine carcinoma of the lung. *Chest.* 1991; 100(4): 1053-6.

Recibido: 27 de octubre de 2015.

Aprobado: 5 de noviembre de 2015.

*Francisco Martínez Fera.* Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [fmartinez@medired.scu.sld.cu](mailto:fmartinez@medired.scu.sld.cu)