

Multimed 2016; 20(4)**JULIO-AGOSTO****ARTICULO ORIGINAL****UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS. GRANMA
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO CARLOS MANUEL DE
CÉSPEDES****Supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón
tratados con quimioterapia****Lung Cancer Patient´s Survival Treated with Chemotherapy****Esp. Med. Interna. Gala Nausica Romero Moratalla,^I Esp. MGI. Alarico Romero Moratalla,^{II} Esp. Oncol. Clín. María Eugenia Moratalla Sosa,^I Lic. Enferm. Yusleidis Hidalgo Aparicio.^I**^I Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba.^{II} Policlínico Bayamo Oeste. Bayamo. Granma, Cuba.**RESUMEN**

El cáncer de pulmón constituye un problema de salud en el mundo, la incidencia se ha incrementado progresivamente en las últimas cuatro décadas, la mayoría de los pacientes se diagnostica en etapas avanzadas donde el tratamiento quirúrgico con intención curativa en el cáncer de células no pequeñas no es posible y en el de células pequeñas la respuesta al tratamiento citotóxico primario es poco duradera si el diagnóstico se realiza tardíamente. Se realizó un estudio de cohorte retro-prospectivo de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón que recibieron quimioterapia en el Servicio de Oncología del Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes durante los años 2013 a 2015 con el objetivo de evaluar la evolución de los pacientes con cáncer de pulmón tratados con quimioterapia y determinar la supervivencia de los

mismos. Como resultados principales obtuvimos que la media de supervivencia fue de 240.83 días (IC 95%- 193.79 - 287.86 días), fue mayor para los pacientes con respuesta parcial al tratamiento con 232.46 días. La progresión fue el evento más frecuentemente detectado con el 62.5 % para los de células pequeñas y el 44.11 % para los de no pequeñas.

Palabras clave: Cáncer de pulmón, etapa clínica, quimioterapia, supervivencia

Descriptores DeCS: NEOPLASIAS PULMONARES/terapia, PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA COMBINADA ANTINEOPLÁSICA/uso terapéutico.

ABSTRACT

Lung cancer is a health problem in the world, the incidence has progressively increased over the past four decades, and most patients are diagnosed in advanced stages where non-small surgical treatment with curative intent in cancer cells and it is not possible, and in small cell cytotoxic response to primary treatment is short-lived if the diagnosis is made late. A retro-prospective cohort study of patients diagnosed with lung cancer who received chemotherapy in the Oncology service at General University Hospital Carlos Manuel de Cespedes during the years 2013-2015 in order to assess the evolution of patients suffering lung cancer treated with chemotherapy and determine the survival thereof. We obtained as main results that the average survival time was 240.83 days (95 % - 193.79 - 287.86 days), and it was higher for patients with partial response to treatment with 232.46 days. The progression was the most frequently detected event with 62.5 % for small cell and 44.11 % for non-small-cell tumors.

Subject heading: LUNG NEOPLASMS/terapy, ANTINEOPLASTIC COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS/ therapeutic use.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de pulmón se ha incrementado rápidamente durante las últimas cuatro décadas, las frecuencias indican mayor incremento en hombres, pero también continua aumentando el número de casos en mujeres. La mortalidad tiende a ser superior en los hombres aunque puede variar de acuerdo con las diferentes áreas geográficas. ¹

Está bien establecido que el factor de riesgo dominante lo constituye el hábito de fumar cigarrillos, incrementándose con el número de cigarrillos fumados diariamente, duración de la exposición, edad joven al comienzo, grado de inhalación, contenido de nicotina y el uso de cigarrillos sin filtro. ²

Se ha estimado que el 80 % de las muertes por cáncer de pulmón entre los hombres (unas 65,000 al año) y el 75 % entre mujeres (unas 27,000 al año) son atribuibles al hábito de fumar. ³

El cáncer de pulmón constituye el mayor problema de salud en el mundo. Solamente en Estados Unidos se diagnostican anualmente 178,000 casos nuevos y de estos mueren 160,000, y es la mayor causa de mortalidad por enfermedades malignas en ambos sexos. ^{1,4}

La incidencia de cáncer de pulmón en Cuba es de 4500 pacientes por año, un 20 % de los cuales se detectan en estadios tempranos (I y II) de la enfermedad y el 80 % en los estadios avanzados (III y IV). Cuba se encuentra entre los países con mayor incidencia y la relación con la mortalidad esta cercana a 1 (0.9), es la primera causa de muerte por tumores malignos, responsable del 22,5 % de todas las muertes por cáncer en hombres y del 15,7 % en mujeres, representa el 21.4 % del total de todas las causas de muerte en el país y es la primera causa de pérdida potencial de años de vida. ⁵

En el mundo no se ha podido establecer un método de pesquizaje masivo eficaz para diagnóstico precoz, lo ideal es prevenirlo, ya que su índice de curabilidad es bajo. ^{1,4} El tratamiento más moderno, que combina la cirugía con diversos esquemas de quimioterapia y radioterapia no ha logrado mejorar mucho la supervivencia, y más del 90 % de los pacientes fallece antes de los 5 años. ^{1,6}

El cáncer de pulmón suele clasificarse en dos grupos, el primero, denominado de células no pequeñas incluye al menos tres histologías distintas: el carcinoma epidermoide o escamoso, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes, las cuales se agrupan con fines terapéuticos ya que presentan comportamiento biológico, pronóstico y respuesta al tratamiento similar; el segundo grupo lo constituyen los carcinomas de pulmón de células pequeñas. ^{1,7}

Aproximadamente el 75 - 80 % de los casos de cáncer de pulmón son de células no pequeñas, la mayoría localmente avanzados al diagnóstico; en etapa III el 44 %, o con enfermedad metastásica el 32 %. ^{1,8}

El tratamiento se establece de acuerdo con la histología, los cánceres de pulmón de células no pequeñas representa un grupo de tratamiento, y los de células no pequeñas el otro extremo. ^{1,9}

Tiene un valor incalculable la correcta estadificación del paciente, ya que para los de células no pequeñas la cirugía es la opción curativa. ^{1,8} Desafortunadamente la mayor parte no son potencialmente quirúrgicos al diagnóstico, y se refieren a otras variantes de tratamiento con intención paliativa, de estos la quimioterapia es uno de los pilares fundamentales, con eficacia comprobada de mejoría aunque mínima en supervivencia y calidad de vida. Además la mayoría de los pacientes operados fallecen por diseminación a distancia del tumor, por ello, esta enfermedad es en teoría adecuada para ser tratada con quimioterapia. ^{1, 4, 10}

El uso de citostáticos ha estado bajo investigaciones durante varias décadas, ha evolucionado desde su administración en un contexto de asistencia paliativa, a su integración en forma combinada a tratamientos con intención curativa en pacientes con enfermedad loco-regional. Puede considerarse una terapia estándar en pacientes con enfermedad en estadio IIIb y IV seleccionados. ^{6, 10, 11}

Se ha demostrado de forma concluyente que la quimioterapia de inducción y la radioterapia concurrente prolonga el tiempo de supervivencia media en pacientes con enfermedad no resecable en el estadio III cuando se compara con radioterapia sola, con reducción del 10 % en el riesgo de muerte en los que emplean el tratamiento combinado. ^{1,12}

El cáncer de pulmón de células pequeñas tiene el curso clínico más agresivo de todos los tipos de tumores pulmonares, con una supervivencia media desde el diagnóstico de sólo 2 a 4 meses cuando no se realiza tratamiento. Comparado con los otros tumores pulmonares tiene mayor tendencia a estar ampliamente diseminados cuando se diagnostica, pero es mucho más sensible a la quimioterapia y a la radioterapia. ^{1,13} La

quimioterapia constituye el tratamiento primario para todos los estadios, se obtienen respuestas completas en el 30-40 % de los pacientes con enfermedad limitada, y del 15 al 20 % para la enfermedad extendida.¹⁴ El principal problema es la mediana de supervivencia que es de aproximadamente 12 a 15 meses para la enfermedad limitada y usualmente entre 8 y 9 meses para la extendida. La supervivencia a los 5 años es del 10 al 15 % y del 3 al 5 %, respectivamente.¹⁵

Por constituir uno de los mayores problemas de salud en nuestro país, decidimos realizar esta investigación para evaluar la evolución de los pacientes con cáncer de pulmón tratados con quimioterapia y determinar la supervivencia de los mismos

MÉTODO

Se realizó un estudio de cohorte retro-prospectivo de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón que se recibieron quimioterapia en el Servicio de Oncología del Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes durante los años 2013 a 2015.

El universo de estudio estuvo conformado por todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en dicho período y que estaban recibiendo tratamiento citotóxico primario, adyuvante o en el curso de terapéuticas de combinación. Se excluyeron aquellos que se negaron al tratamiento.

La muestra estuvo constituida por 42 pacientes con comprobación histopatológica adaptada a la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su estadiamiento se realizó según la clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité Americano de Cáncer de 2010.¹⁶

Los datos primarios se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes, incluida la hoja de la planificación de quimioterapia y las consultas de seguimiento de pulmón del Servicio de Oncología del Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Se creó una base de datos en SPSS 11.5 donde se introdujeron los datos obtenidos. Se estudiaron como variables la etapa clínica, según la clasificación TMN vigente (2010); respuesta al tratamiento, evaluada según los criterios internacionales propuestos por el Comité de Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos

(completa, parcial, enfermedad estable, progresión); ¹⁷ fecha de diagnóstico; fecha de fallecimiento.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos calculando cifras absolutas y porcentos como medidas de resumen. Se calculó la supervivencia de los pacientes mediante el método de Kaplan-Meier. Se empleó un intervalo de confianza del 95 %.

RESULTADOS

La mayor parte de los pacientes con histología de tipo de células no pequeñas fueron diagnosticados en etapa IIb, incluyendo 20 pacientes para un 55.55%, el otro grupo en orden decreciente estuvo integrado por 7 pacientes en etapa IV que representó el 19.44 %. En etapa III se detectaron 5 pacientes para un 13.88% y 2 en etapa IIIa para el 5.5 %. Solamente correspondió un caso para las etapas IIa y IIb para un 2.77 % (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de las etapas clínicas en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Hospital Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo.

Etapa	Número	%
II A	1	2.77
IIB	1	2.77
III	5	13.88
IIIA	2	5.55
IIIB	20	55.55
IV	7	19.44
Total	36	100

La histología del tipo de células pequeñas estuvo representada por 8 pacientes, para el 100 %, los cuales se diagnosticaron en etapa limitada de la enfermedad (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de las etapas clínicas en el cáncer de pulmón de células pequeñas. Hospital Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo.

Etapa	Número	%
Enfermedad muy limitada	-	-
Enfermedad limitada	8	100
Enfermedad extendida	-	-
Total	8	100

Al relacionar la respuesta al tratamiento con la histología observamos que la progresión fue el evento más frecuentemente detectado con 20 pacientes, que representó el 47.61 %, correspondiendo 5 de 8 pacientes a los de células pequeñas para el 62.5 % y 15 de 34 al de células no pequeñas para el 44.11 %. Los 3 pacientes restantes con células pequeñas obtuvieron respuesta completa. En cuanto a los de células no pequeñas 10 lograron respuesta completa para un 29.41 %, 7 fueron respuestas parciales por un 20.58 % y solo 2 pacientes permanecieron con enfermedad estable para un 5.88 % (tabla 3).

Tabla 3. Respuesta al tratamiento según diagnóstico histológico. Hospital Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo.

Respuesta	CPCP		CPNCP		TOTAL	
	#	%	#	%	#	%
Completa	3	37.5	10	29.41	13	30.95
Parcial	-		7	20.58	7	16.66
Enfermedad Estable	-		2	5.88	2	4.76
Progresión	5	62.5	15	44.11	20	47.61
TOTAL	8	100	34	100	42	100

En el análisis de supervivencia fueron incluidos los 42 pacientes, de estos 24 eran censurados (vivos) para 57.148 y 18 no censurados (fallecidos). La probabilidad de supervivencia se comporta desde 0.9756 para los 24 días hasta 0.3195 para los 316 días.

En el gráfico 1 se presenta la curva general de supervivencia, se observa que la media para nuestro estudio fue de 240.83 días (IC95% 193.79 a 287.86)

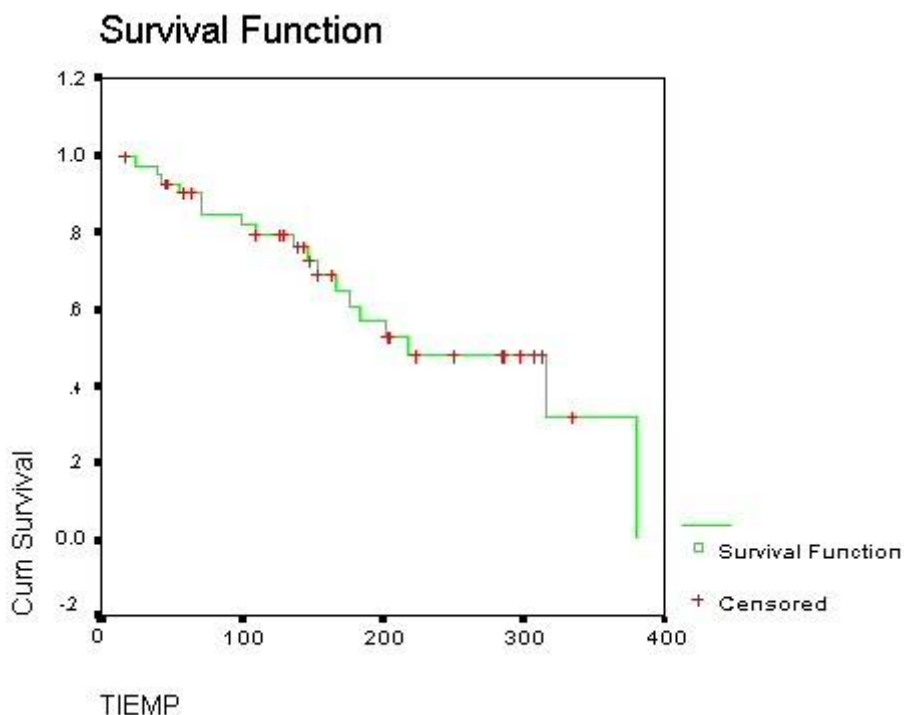


Gráfico 1. Curva general de supervivencia.

	Tiempo de supervivencia (días)	IC95%
Media ± DE	240.83 ± 24.00	193.79, 287.86

Legenda: DE – Desviación estándar.

Las curvas de supervivencia basadas en la respuesta al tratamiento citotóxico se observan en el gráfico 2. La media para la respuesta completa fue de 219.27 días, en la respuesta parcial fue de 232.46 días y 180.15 para el caso de la progresión.

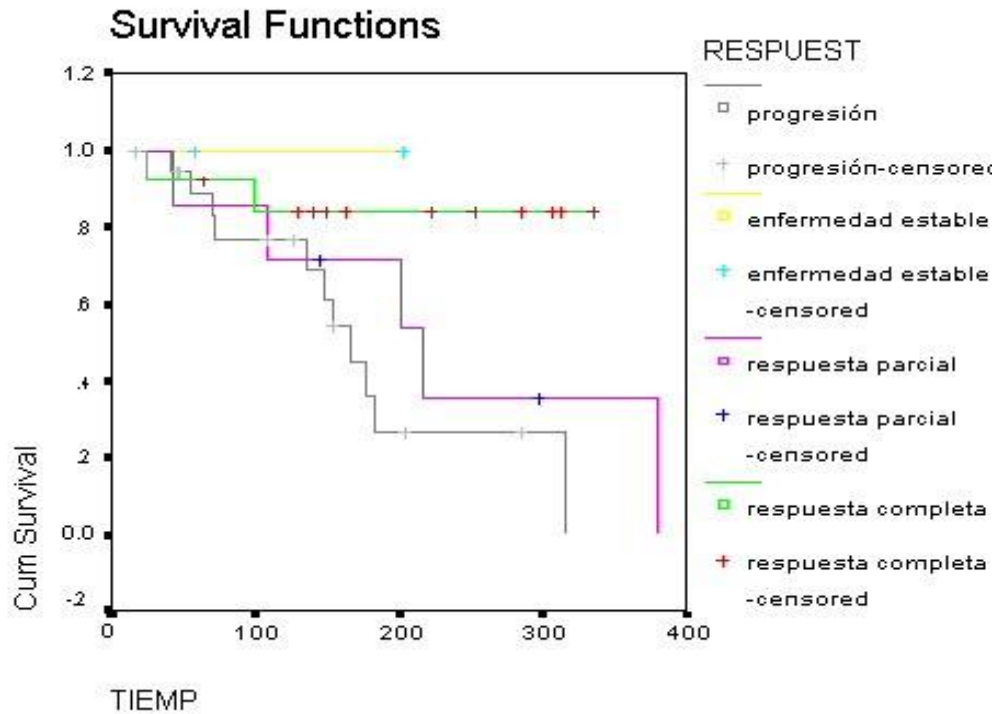


Gráfico 2. Curvas de supervivencia según respuesta al tratamiento.

Respuesta	Tiempo de Supervivencia (días) Media± DE	IC95%
Completa	291.27±28.54	(235.34 - 347.21)
Parcial	232.46±54.72	(125.22 - 339.71)
Progresión	180.15±25.97	(129.25 - 231.06)

Leyenda: DE – Desviación estándar.

DISCUSIÓN

Cuando evaluamos los resultados constatamos que la etapa IIIb fue la más frecuente en nuestra casuística, y al sumarla a los detectados en etapa IV representan el 75 % de los casos. En la literatura revisada encontramos que más de la mitad de los casos (entre el 50 y 85 %) se detectan en estos estadios y por tanto no son tributarios de tratamiento quirúrgico, ya sea por lo avanzado de la enfermedad o por condiciones médicas coexistentes que impiden la cirugía.^{1,6,10}

Los tumores de células pequeñas generalmente están ampliamente diseminados al diagnóstico, 4,8 pero el 40 % de ellos tendrán tumor limitado al hemitórax de origen, nuestros resultados arrojaron que el 100 % se diagnosticó en etapa limitada, hay que destacar que 3 pacientes se realizaron examen rutinario de tórax por otras razones, lo cual influyó en la detección en etapa no extendida, esto ha sido reportado también por otros autores. ^{1, 10, 14,18}

El tratamiento de elección para etapas avanzadas en las histologías de células no pequeñas es la radioterapia sobre el tumor primario con supervivencias medias de 9 a 11 meses y del 5 al 10 % en 5 años. ^{11,12} Cuando se combina la radioterapia con la quimioterapia las supervivencias medias se elevan hasta 13 a 14 meses y del 17 % a los 5 años. ^{12, 19} Se ha comprobado que se producen mejorías modestas pero significativas en relación con la calidad de vida y supervivencia; ^{12, 13, 14} no obstante nuestros resultados muestran que a pesar de los avances obtenidos después de la introducción de los compuestos del platino, ²⁰ y de los nuevos agentes como carboplatino, taxanos, vinorelbina y gemcitabina entre otros, la tendencia natural en la historia de la enfermedad es la progresión. ^{6, 11, 12} Los porcentajes de respuestas objetivas no van más allá del 20 al 25 % y la duración media de la respuesta es menor de 12 meses. ^{1, 12, 20}

El porcentaje de respuestas completas para los de células no pequeñas se comportó de la manera esperada con un 37.5 % y los demás pacientes progresaron ^{15,16,18,19} pero la proporción de pacientes fue muy reducida por lo que no la consideramos representativa.

En relación con la supervivencia global encontramos que el promedio de supervivencia no alcanzó el año, lo cual coincide con la literatura revisada. ^{1, 10, 11,20, 21} Se concluye que la mayoría de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón se detectaron en etapas avanzadas de la enfermedad. La respuesta más frecuente al tratamiento fue la progresión de la enfermedad. El tiempo promedio de supervivencia fue de 240.83 días.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Engels EA, Pfeiffer RM, Ricker W, Wheeler W, Parsons R, Warren JL. Use of surveillance, epidemiology, and end results-medicare data to conduct case-control studies of cancer among the US elderly. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2011 [citado 17 Ene 2016]; 174(7):860–70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203375/>.
2. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers — a different disease. *Nat Rev Cáncer* [Internet]. 2007 [citado 17 Ene 2016]; 7:778-90. Disponible en: <http://www.nature.com/nrc/journal/v7/n10/full/nrc2190.html>.
3. Spira A, Beane J, Shah V, Lui G, Schembri F, Yang X, et al. Effects of cigarette smoke on the human airway epithelial cell transcriptome. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2004 [citado 17 Ene 2016]; 101 (27):10143-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC454179/>
4. Wender R, Fontham ETH, Barrera E, Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer Journal Clinicians* [Internet]. 2013 [citado 17 Ene 2016]; 63 (2):107–17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632634/>
5. Unidad Nacional para el Control del Cáncer. Registro Nacional del Cáncer. La Habana; 2013.
6. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 [citado 21 Ene 2016]; 28(13):2191–7. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/28/13/2191.long>.
7. Iannettoni MD. Staging strategies for lung cancer. *JAMA* [Internet]. 2010 [citado 24 Ene 2016]; 304(20):2296–7. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=186942>.

-
8. Mitka M. Targeted therapies take aim against lung cancer and melanoma. JAMA [Internet]. 2010 [citado 24 Ene 2016]; 304(6):624–6. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=186379>.
 9. Yang K, Wang YJ, Chen XR, Chen HN. Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Clin Drug Investig. 2010; 30(4):229–41.
 10. Goulart B, Ramsey S. A trial-based assessment of the cost-utility of bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced non-small cell lung cancer. Value Health [Internet]. 2011[citado 24 Ene 2016]; 14(6):836–45. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301511014124>.
 11. Junya Z, Dhruv B, Stacy WG, Aileen BC, Weeks CJ, Schrag D. Carboplatin and Paclitaxel with vs without Bevacizumab in Older Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. JAMA [Internet]. 2012 April 18[citado 24 Ene 2016]; 307(15): 1593–601. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1148151>
 12. Schuchert MJ, Schumacher L, Kilic A. Impact of angiolymphatic and pleural invasion on surgical outcomes for stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2011; 91(4):1059–65.
 13. Agarwal M, Brahmanday G, Chmielewski GW, Welsh RJ, Ravikrishnan KP. Age, tumor size, type of surgery, and gender predict survival in early stage (stage I and II) non-small cell lung cancer after surgical resection. Lung Cancer. 2010; 68(3):398–402.
 14. Antonoff MB, D’Cunha J. Non-small cell lung cancer: the era of targeted therapy. Lung Cancer: Targets and Therapy [Internet] 2012 [citado 24 Ene 2016]; 3: 31–41. DOI <https://dx.doi.org/10.2147/LCTT.S16442>.
 15. Taratula O, Garbuzenko OB, Chen AM, Minko T. Innovative strategy for treatment of lung cancer: targeted nanotechnology-based inhalation co-delivery of anticancer drugs and siRNA. J Drug Target [Internet]. 2011[citado 24 Ene 2016]; 19(10): 900–14. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/1061186X.2011.622404>

-
16. World Health Organization. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Feb 3, 2014. Press Release No. 224. [Internet] [citado 24 Ene 2016].
Disponible en: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2014/pdfs/pr224_E.pdf
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwatz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours. Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer [Internet] 2009 [citado 22 Abr 2016]; 45:228-47.
Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/docs/recist_guideline.pdf
18. Pillai RN, Owonikoko TK. Small cell lung cancer: therapies and targets. Semin Oncol [Internet]. 2014 Feb [citado 22 Mar 2016]; 41(1):133-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176613/>
19. Siddiqi A, Bahrain H, Auerbach M. Experience with carboplatin and etoposide maintenance chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer. Lung Cancer: Targets and Therapy. 2011; 2: 41-5.
20. Sandler A, Gray R, Perry MC. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med [Internet] 2006[citado 24 Abr 2016]; 355:2542-50. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061884>
21. De Castro J, González-Larriba JL, Vázquez S. Long-term survival in advanced non-squamous NSCLC patients treated with first-line bevacizumab-based therapy. Clin Transl Oncol [Internet]. 2016 Jul 1. [citado 20 Jul 2016]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12094-016-1527-8.doi:10.1007/s12094-016-1527-8>.

Recibido: 20 de abril de 2016.

Aprobado: 31 de mayo de 2016.

Dra. Gala Nausica Romero Moratalla. Hospital Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma. E-mail: nausica@infomed.sld.cu.