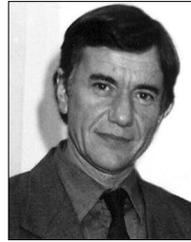


## Cáncer de pulmón en las mujeres



Prof Dr Elías Hurtado Hoyo<sup>1</sup>



Dr Néstor Spizzamiglio<sup>2</sup>



Dr Miguel A Galmés<sup>3</sup>

El Cáncer de Pulmón en las Mujeres (CPM) constituye en la actualidad un grave problema de salud pública por su alta mortalidad.<sup>15,17</sup> Para obtener una idea de la magnitud del problema a enfrentar, debemos tener en consideración que, en los primeros años del siglo XX, el CPM constituía una rareza y muy pocos casos forman parte de la bibliografía mundial. Entre 1930 y 1960 se morían por CPM de 2,5 a 5 casos por cada 100000 mujeres llegando a 30 casos por cada 100.000 mujeres, hacia 1.990, lo que representa un incremento en la tasa de muerte por CPM del 600%.<sup>5,6</sup> En el sexo masculino permanece estable. Estas cifras son algo menor en el continente europeo donde el tabaquismo entre las mujeres se desarrolló algo más tarde, a finales del siglo XX.

Si bien en la mujer el cáncer de mama continúa siendo el cáncer de mayor incidencia, el CPM ocupa el segundo lugar.<sup>14</sup> Pero lo realmente grave es que se mantiene el índice de mortalidad que hasta la fecha sigue fuera de control y con expectativas muy moderadas de poder, en un futuro próximo, controlar esta enfermedad. En la actualidad mueren más mujeres por CPM que por cáncer de mama, ovario y útero. Está demostrado que la factibilidad de muerte por CPM es 20 veces mayor en las fumadoras de dos o más atados por día que en las no fumadoras. En EE.UU. el CP en varones es la causa del 31% de la mortalidad de todas las enfermedades malignas, a la vez que en las mujeres representa el 25%.<sup>1,12</sup> Otro de los datos significativos a resaltar

es que en el tratamiento del CPM utilizando las combinaciones terapéuticas se han logrado mejores índices de sobrevida.<sup>4</sup> Asimismo, aún en los casos de evolución desfavorable, parecería que las respuestas obtenidas con tratamiento multidisciplinario muestran una mayor prolongación de la vida con calidad aceptable.

En este progresivo aumento del CPM, el "factor predisponente", el terreno, lo genético,<sup>2</sup> se lo reconoce por las líneas de familias que presentan cánceres de distintas localizaciones, y, aún del mismo pulmón, como también por los casos que desarrollan más de un tumor, sean sincrónicos o metacrónicos. Está relacionado a las aberraciones genéticas. La mutación del gen pr53 y segmentos anormales del DNA son importantes en la tumorigénesis pulmonar, pudiendo ser considerados como factores de susceptibilidad. Un protooncogen de la familia Ras ha sido encontrado en el CP. Datos analizados al comparar dos poblaciones de mujeres, fumadoras y no fumadoras, señalan las variaciones en el grupo K-ras secundarias al efecto muntagénico del tabaco. En el CPM sus valores se elevan tres veces más que en los varones. También el gen CYP 1 A 1, se encuentra sobreexpresado en CPM fumadoras. Las mutaciones son más prevalentes en mujeres y personas de ascendencia asiática; como también existe una mayor incidencia del CPM en la población negra que en la blanca.<sup>5,12</sup>

Las mujeres jóvenes, no fumadoras y con un cáncer del tipo del adenocarcinoma, tienen mejor respuesta en estudio a los inhibidores del re-

<sup>1</sup> Prof Ilustre Univ Tucumán; Prof Consulto Cgía UBA; Doctor Honoris Causa Univ Nac Morón y Univ H Barceló. Miembro de las Acad Argent Cirug; Cienc Méd Córdoba; Nac Medic Paraguay y Argent de Ética Médica. Presidente Asociación Médica Argentina.

<sup>2</sup> Jefe Cirugía Torácica Htal Durand. Secretario Académico EGAMA.

<sup>3</sup> Jefe Cirugía Torácica Centro Gallego de Bs As. Profesor Cgía Universidad H Barceló. Secretario Gral Asociación Médica Argentina.

ceptor de mutación del factor de crecimiento epidermal de la familia de la Tirosina Kinasa (TKIs)<sup>7,13</sup> como el Gefitinib y el Erlotinib, luego de un régimen que contenga Platino y Docetaxel. Se logra un grado de respuesta favorable con alivio sintomático. En general las mujeres responden mejor a la terapia que los varones.<sup>14,16</sup> El sexo femenino es un valor positivo de pronóstico aunque débil, teniendo más valor para el adenocarcinoma. Sin embargo, todos los estudios han demostrado que el 80% de los CP, tanto en los hombres como mujeres, se generan por el consumo de tabaco. Se lo considera el "factor desencadenante" más importante entre los distintos agentes agresores. Este dato está avalado por múltiples protocolos de investigación relacionados al mismo, como la edad de comienzo del hábito tabacal, la cantidad diaria, duración del hábito, profundidad de la inhalación, tipo de cigarrillo, su repercusión en los fumadores pasivos, en el embarazo, en el trabajo, el lugar de vivienda (ciudad versus campo), tipo histológico, y otros. Se calcula que se necesitan de 10 a 15 años de dejar de fumar para volver a tener el mismo riesgo de la población no fumadora.<sup>8</sup> El mayor consumo de tabaco en las adolescentes está relacionado a creer que el cigarrillo libera su atractivo sexual y atlético, y que las predispondría a estar más delgadas.<sup>5</sup>

En estas últimas dos décadas, frente a un mayor aumento de lo esperado del CPM, se planteó la necesidad de encontrar "factores agravantes" que lo justificasen. Esto llevó nuevamente a analizar el "terreno" y a valorar nuevos elementos adquiridos durante la vida que pudiesen potenciar su desarrollo. En la actualidad se consideran dos tipos bien definidos. El primero, con base orgánica pura, está relacionado a los cambios hormonales, referidos en especial a los estrógenos endógenos o inducidos por terapéuticas. La menopausia en edad temprana, de 40 años o menos, y el reemplazo hormonal con estrógenos, son asociados como factores de riesgo de desarrollar CPM.<sup>3</sup> El segundo, con base psicológica, está referido a los conflictos del comportamiento que conllevan al *stress*, aceptándose en la actualidad su gran repercusión en el estado inmunitario. Asimismo, se han evaluado el estado nutricional, la presencia de EPOC, las radiaciones ambientales, la polución, el nivel socioeconómico, etc.

Lamentablemente cuando el CP se manifiesta

por algún síntoma o es detectado por algún método de diagnóstico, el 50% de los casos corresponde a enfermedad avanzada con propagación a distancia (metástasis). En otro 25% el compromiso es locorregional por invasión ganglionar mediastinal o de los tejidos vecinos (confinado al tórax). El restante 25% se presenta como enfermedad aparentemente localizada en el pulmón. Sin embargo, los estudios complementarios invasivos (mediastinoscopia, relevamiento ganglionar mediastinal amplio en los quirúrgicos,<sup>9</sup> entre otros) indican que esto no es tan así, ya que los mismos demuestran que la mitad de estos casos (más o menos el 12,5%) considerados inicialmente en Estadío I, presentan micrometástasis en ganglios linfáticos mediastinales, por lo que se modifica la estadificación clínica inicial. Con esto queremos resaltar, y recordar conocimientos antiguos; cuando hacemos el diagnóstico de CP el 87,5% de los casos han sobrepasado los límites de enfermedad estrictamente localizada, lo que debemos tener en cuenta cuando se analizan los resultados.<sup>8,12</sup>

Así como hemos tenido en los últimos cincuenta años grandes avances de los conocimientos epidemiológicos, de los recursos diagnósticos según el nivel de estadificación, de los factores pronósticos, y de otros datos, no ocurrió lo mismo en el área terapéutica. En 1.960 la literatura mundial nos señalaba que sólo se lograba sobrevivir a cinco años luego de efectuar las distintas terapéuticas disponibles en el 8% de los casos, y en general era por medio de la cirugía.<sup>8</sup> En la actualidad las mejores series sólo pueden ofrecer un índice de curabilidad global del 14%, lo cual debemos considerarlo como un resultado muy pobre dado que en aquella época no se contaba con la tecnología actual.<sup>12</sup>

Por lo expuesto, la cirugía con criterio curativo sólo es factible plantearla en la enfermedad estrictamente localizada, es decir, en menos del 15% de los casos. Sin embargo, observamos que en algunos casos resecaos en estadío temprano y sin residuo histopatológico aparente (RO), en la evolución se comprueba propagación a distancia, preferentemente en el cerebro, que no había sido detectada en la estadificación clínica a pesar de los estudios adecuados realizados. Por otro lado, también debemos reconocer que en algunos pacientes operados en estadíos más avanzados se logra buena supervivencia con el complemento de la QT y RT. En la década

de los '60 se había comprobado el beneficio de la radioterapia preoperatoria en los tumores del vértice pulmonar con invasión parietal (Tumor de Pancoast-Tobías). Hacíamos la posteriormente llamada "cirugía en sándwich" (radiaciones-cirugía-radiaciones), concepto que permitió adoptar el mismo criterio utilizando la incipiente quimioterapia (Q).<sup>12</sup>

La discusión hacia fines de la década del '80 era, por los modestos resultados obtenidos, sobre si la QT era útil o no, negándose muchos autores a efectuar adyuvancia. Esto se contradecía con lo hallado en las piezas de resección de los primeros casos operados con neoadyuvancia. En los mismos comprobamos entre un 15 y 20% de esterilización tumoral completa, tanto en pulmón como en los ganglios, luego de dos o tres ciclos de QT. En otro 20-25% persistía la actividad tumoral, pero como nodulillos rodeados de tejido fibrótico.<sup>10</sup> Estas cifras se mantienen a la fecha. La neoadyuvancia o terapia de inducción, apunta a disminuir los riesgos de la recurrencia locoregional, eliminando o bloqueando las metástasis detectadas y aumentando los índices de resecabilidad. En general en el tumor que responde a la terapéutica farmacológica la respuesta ya es observable luego de uno o dos ciclos. Los logros obtenidos a cinco años, si bien no altos, justifican insistir en este planteo. Es importante recordar que todos los tratamientos presentan algún grado de morbimortalidad, que si bien actualmente es menor, su agresividad persiste. Existe una gran expectativa en los avances terapéuticos a través de la biotecnología y de la nanotecnología.<sup>12</sup>

Es fundamental, desde la primera consulta, hacer todas las indicaciones terapéuticas dirigidas a la "calidad de vida" como son las referidas a los aspectos nutricionales, a la vez de propiciar los ejercicios físicos, y, si se puede, mantener las ocupaciones laborales y recreativas. Implica tratar de controlar los factores de inmunodepresión orgánica generados por el terreno, la enfermedad neoplásica y las terapéuticas instauradas. Consideramos también de suma importancia la estabilidad psicológica como factor de respuesta. Si bien por ahora no se puede ponderar, lo que podemos señalar empíricamente es que se obtienen mejores respuestas clínicas en pacientes con estabilidad emocional.

Lamentablemente no podemos predecir los resultados. Nos enteramos del beneficio o no de

las terapéuticas realizadas a través del tiempo, por lo que debemos seguir realizándolas, siendo prudentes con las expectativas de los enfermos y de su familia. Es más, dados los resultados, el grupo médico actuante sólo puede colaborar en lograr mejores tasas de supervivencia, por lo que debe prepararse humildemente para actuar en la mayoría de las veces para paliar la enfermedad. También es fundamental que se comprometa a acompañar al buen morir evitando los excesos terapéuticos y respetando los valores éticos, morales y religiosos de cada paciente.<sup>11</sup>

Dadas las cifras mencionadas, este breve relato nos obliga a reiterar en esta etapa de los conocimientos que los mayores esfuerzos deben ser dirigidos hacia la prevención, primer nivel de la atención primaria de la salud. Es imperativo insistir en los grandes beneficios que se pueden lograr con la educación de la población, en especial de los niños, adolescentes y jóvenes, para evitar que enfermen de esta u otras enfermedades tabaco-dependientes.

Asimismo, cumplen un rol muy significativo el ejemplo de los líderes de opinión, las campañas a través de todos los medios periodísticos, las leyes regulatorias nacionales y provinciales, y las resoluciones municipales.

## Bibliografía

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2004. Atlanta, GA: American Society 2004.
2. Brahmer JR. Genetic susceptibility to lung cancer in women. Abstracts. 13<sup>o</sup> World Conference on Lung Cancer. 2009. San Francisco. EEUU.
3. Cagle PT; Mody DR; Schwartz MR. Estrogen progesterone receptors in bronchogenic carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:6632-6635.
4. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathologic stage I, II and III Non-Small Cell Lung Cancer have better survival than men. *Chest* 2006;130:1796-1802.
5. Farías MA; Raez LE. Factores asociados a cáncer de pulmón en mujeres. *Rev Med Hered* 2008;19:108-116.
6. Fu JB; Kau TY; Severson RK; Kalemekierian GP. Lung cancer in women: analysis of the national surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest* 2005; 127(3):768-777.
7. Guillermo PJ, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-1500.
8. Hurtado Hoyo E. Cáncer broncopulmonar. Formas clínicas de iniciación aparente. Tesis de Doctorado, Fac de Medic, Univ Bs As, Biblioteca Central, 1960.

9. Hurtado Hoyo E; Pedernera A; Spizzamiglio N; Galmés M. Cáncer de pulmón. Relación entre el tamaño ganglionar e invasión neoplásica en pacientes resecados con RO. *Rev Argent Cirug* 1991;60(5):166-174.
10. Hurtado Hoyo E; Galmés MA; Spizzamiglio N; et al. Neoadyuvancia en cáncer de pulmón a no pequeñas células. *Rev Asoc Med Argent* 1992;105(5):1-4.
11. Hurtado Hoyo E; Dolcini H; Yansenson J y col. Código de Ética para el Equipo de Salud de la Asociación Médica Argentina. Ed PrensMedArg. 2001. Traducido al griego, inglés, francés, portugués, ruso, árabe, hebreo, italiano y japonés. [www.ama-med.org.ar](http://www.ama-med.org.ar).
12. Hurtado Hoyo E; Spizzamiglio N. Cáncer de pulmón. (Libro multimedia en CDROM). Asoc Med Argent; Bibl Med Digital-PLEMED; 2003.
13. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2149-2158.
14. Novello S. Sex as a prognostic and predicative factor. Abstracts. 13° World Conference on Lung Cancer. 2009. San Francisco. EE.UU.
15. Patel J. Lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2005; 23(14):3212-3218.
16. Pao W; Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* 2005;23(11):2556-2568.
17. Whealhy; Price P; Blackhall F; Lee SM; et al. The influence of sex and histology on outcomes in non-small cell lung cancer: a foiled análisis of 5 randomized trials. Abstracts. 13° World Conference on Lung Cancer.2009. San Francisco. EE.UU.