

ANTECEDENTES

El CP era una enfermedad infrecuente a principios del siglo XX, con sólo algunos cientos de casos publicados antes de 1900, se ha convertido en un problema de primera magnitud a partir de la segunda mitad del siglo pasado. En países desarrollados ha alcanzado el primer lugar en la tasa de mortalidad por cáncer, y se le cita habitualmente como una de las razones fundamentales en el fracaso de la "guerra contra el cáncer" (Marcos y cols., 2001 a).

Durante la década de los 50, se publicaron los primeros estudios de casos y controles en donde se encontró la asociación entre fumar tabaco y CP. Alrededor de 1957, se identificaron algunos componentes de los cigarrillos como promotores tumorales, co-carcinogénicos y carcinogénicos órgano-específicos.

El hábito de fumar se establece generalmente a una edad temprana y tiende a seguir patrones específicos para cada generación (hábito generacional). Además existe un largo período de latencia de unos 30 años entre el establecimiento del hábito de fumar y el desarrollo de la enfermedad. Así, de la misma manera que los datos de mortalidad por CP son un indicador del hábito tabáquico de la población durante las décadas pasadas, también los cambios recientes en el hábito de fumar junto con las tendencias de la mortalidad en las jóvenes generaciones permiten predecir el curso de la epidemia en el futuro (Franco J., 2005).

El CP se considera como enfermedad centinela del tabaquismo por las siguientes razones: a) fumar tabaco es el factor de riesgo presente en 90% de los pacientes con CP; b) el riesgo de enfermar o morir por CP en fumadores aumenta drásticamente después de los 40 años de edad; c) las tasas de mortalidad por CP aumentan después de los 40 años de edad, en relación directa con el consumo de tabaco, y d) después de 10 años de abstinencia, el riesgo relativo de desarrollar CP se reduce 50% en comparación con la persis-

tencia en el hábito. Transcurre un largo período de latencia entre la exposición al humo de tabaco y el desarrollo de cáncer bronquial y pulmonar (Tovar y cols., 2005 b).

Aproximadamente 1,3 millones de casos fueron diagnosticados en el mundo, la incidencia está muy cerca de la mortalidad debido a la pobre sobrevida y alta letalidad. La incidencia global para el año 2000, fue de 82.4 nuevos casos por cada 100, 000 hombres y 49.4 nuevos casos por cada 100,000 mujeres. La incidencia crece cada año a razón de 0.5 % liderando en EEUU y Europa, la mortalidad con un 21 % de todos los casos de cáncer en hombres. En países en desarrollo la mortalidad fue de 15 % (Gridelli y cols., 2007 b).

El pronóstico de un paciente con CP es muy variable dependiendo de circunstancias diversas, pero la sobrevida en general es todavía muy pobre aunque diferente según el tipo de estudio y la zona geográfica. En Estados Unidos, donde se dispone de registros epidemiológicos con seguimiento de la mayoría de casos, la sobrevida global a los 5 años en los diagnosticados entre 1985 y 1989, fue de 11% en los varones y 15% en las mujeres. En países de Europa, el grupo de trabajo EURO CARE observó diferencias notables: en los varones diagnosticados entre estos mismos años, los peores porcentajes de sobrevida (6%) se observaron en países como en Polonia, Escocia o Dinamarca; por el contrario en Holanda, Francia, España y Eslovaquia dicho porcentaje fue del 12%. En las mujeres, las cifras de sobrevida fueron en general ligeramente superiores (Sánchez y cols., 2004).

Existe una dramática diferencia en los cinco años de sobrevida y su relación con el estadio de su enfermedad: la forma localizada muestra una sobrevida de más del 40% (IA=67%, IB=57%, IIA=55%, IIB=39%, IIIA=23%) comparado con la forma extensiva de la enfermedad (sólo el 15%). (Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias 2004) La mediana para pacientes con enfermedad limitada es aproximadamente de 18 meses de sobrevida. La enfermedad extensiva es tratada primordialmente con quimioterapia, con una tasa inicial alta de respuesta de 60 a 70 % y una tasa completa de

respuesta de 20 a 30 % pero con una mediana de supervivencia de aproximadamente 9 meses (Simon y cols., 2003)

El CP parece comportarse diferente en mujeres, varios estudios han observado sobre diferencias sexuales en la presentación clínica e histológica, y resultados de CP. En un estudio similar, Juan P. Wisnivesky y Ethan A. Halm, tuvieron 18,967 pacientes; 8,231 (43 %) fueron mujeres y 10,736 (57 %) fueron hombres. Las mujeres fueron diagnosticadas en una edad mayor, el adenocarcinoma fue más común entre mujeres. Tuvieron menos probabilidad de recibir radioterapia postoperatoria, pero igualmente probable para experimentar quimioterapia. La mujer tuvo un riesgo inferior de mortalidad por CP a pesar del tipo de tratamiento (la proporción de peligro, 0.74 para 0.78). De modo semejante, el sexo femenino fue asociado con mortalidad global disminuida en un modelo Cox que incluyó un tiempo variando efecto de comorbilidad. Según estos modelos, en las mujeres disminuyó de un 27 % a un 22 % el riesgo de muerte. Las mujeres con carcinoma escamocelular tuvieron supervivencia similar que los hombres (Wisnivesky y Halm, 2007).

Los estudios de CP entre las personas que nunca han fumado son pocos. Algunos estudios exteriorizados que las frecuencias y/o los patrones de alteraciones genéticas en algunos genes en tumores pulmonares de fumadores difieran de esos que nunca han fumado. Por ejemplo, las mutaciones en el K-Ras oncogen, el gen supresor p53, y el gen epidérmico receptor del factor de crecimiento (EGFR) han sido encontrados frecuentemente dentro de tumores pulmonares. Sin embargo, mientras las mutaciones K-ras fueron detectadas primordialmente en tumores pulmonares de personas fumadoras, las mutaciones EGFR fueron encontradas en su mayor parte en personas con tumores pulmonares que nunca han fumado. Además, aunque las mutaciones del p53 fueron detectadas en los tumores pulmonares de fumadores y no fumadores, los tipos de mutación y espectros fueron diferentes entre los dos grupos de pacientes de CP (Yang y cols., 2007). En la última década se están desarrollando tecnologías de análisis masivo que permiten el

estudio de la expresión global de DNA y de tejidos, que impulsarán el descubrimiento de nuevas moléculas con importancia en el desarrollo del CP y permitirá la detección de marcadores moleculares útiles en el manejo del enfermo de cáncer (Sánchez, 2005).

Sin Embargo hasta el momento la cirugía sigue siendo el mejor método de tratamiento en el CP en estadios precoces (I, II y casos seleccionados de IIIA). Es necesario tener la seguridad de que los beneficios potenciales superan los riesgos conocidos y que por tanto la resección quirúrgica será en cada caso concreto, el tratamiento de elección. Para ello son esenciales estudios preoperatorios exhaustivos que conduzcan a un diagnóstico correcto y a un estadiaje preciso, determinando el pronóstico de los pacientes y permitiendo reconocer a aquellos que más se puedan beneficiar de la resección pulmonar. La precisión en el estadiaje ha conseguido reducir la tasa de toracotomías exploradoras o resecciones incompletas a menos del 10%. (Marcos y cols., 2001 b).

El tratamiento es fundamentalmente estadio-dependiente; la radioterapia, da resultados marginales en CP. Sin embargo; hay muchas interrogantes acerca del tratamiento concurrente y uso de dosis masivas. También se encuentra la quimioterapia como tratamiento, sin embargo no es curativa en este cáncer, mejora la sobrevida y alivia síntomas sólo por pocos meses (8 meses promedio), es de costo elevado especialmente cuando se usan drogas nuevas. La quimioterapia neoadyuvante quirúrgica no da ventajas de significación y cuando se usa como adyuvante quirúrgico, los resultados están por verse. La quimioterapia neoadyuvante a la radioterapia no da mejoría en la sobrevida y utilizada como adyuvante a la radioterapia, mejora levemente la sobrevida. La quimioterapia combinada da resultados superiores a la monoterapia y el uso de nuevas drogas ha mejorado la sobrevida llevándola a un año en promedio.

El CP presenta una sobrevida a los cinco años de un 15 % y no ha mejorado desde 1970, las principales herramientas de tratamiento siguen siendo: cirugía, radioterapia y quimioterapia (Martín, 2006 b).

Actualmente, no hay estrategias satisfactorias de cribado y diagnóstico temprano para el CP; el pronóstico escaso es debido a la insuficiencia de herramientas para los médicos. Actualmente, tales herramientas incluyen principalmente rayos X de tórax, la tomografía computarizada (TC), la broncoscopía, el esputo, y las biopsias de tumor con fragmentos del carcinoma, del antígeno (CEA), citoqueratina-19, antígeno de carbohidrato 19-9 (CA19-9), antígeno del carcinoma (SCCAg), etc. De entre esos métodos, el de mayor sensibilidad y especificidad es la TC (Gurrola y cols., 2009).

Antecedentes de Cáncer Pulmonar en México.

Entre 1981 y 1985, el carcinoma pulmonar ingresó al grupo de las primeras 20 causas de muerte, y aunque la tasa de mortalidad general disminuyó la de cáncer pulmonar mostró una tendencia al aumento. En 1976, en el IMSS, entre las defunciones por tumores malignos, el carcinoma cervico-uterino ocupaba el primer lugar; en 1982, el cáncer pulmonar lo desplazó y alcanzó el primer puesto. La tasa cruda de mortalidad por cáncer pulmonar (por 100 000 habitantes) se incrementó de 5.01, en 1979, a 7.25, en 1993, y esto fue más ostensible en los estados del norte de la República Mexicana (Salmerón y cols., 1997).

En comparación con el resto del país, los varones de los estados del norte están en mayor riesgo de morir, según muestran sus tasas de mortalidad ajustadas por edad: Baja California Sur (30,34 casos por 10^5 varones), Sonora (27,33), Sinaloa (25,47), Nuevo León (20,04), Coahuila (19,76), Chihuahua (19,07), Baja California Norte (18,79) y Tamaulipas (17,94). También las mujeres de los estados del norte, en el grupo de 30 a 74 años, presentan las mayores tasas ajustadas de mortalidad: Chihuahua (7,95), Baja California Norte (7,13), Sonora (6,80), Aguascalientes (6,74), Coahuila (6,75) y Jalisco (6,35). El estudio de la razón estandarizada de mortalidad (REM) por CP refleja un comportamiento geográfico similar al de las tasas ajustadas: en los estados del norte y en algunos del centro del país la REM es mayor de 100 (mayor mortalidad observada que esperada); en las entidades del sur y en otras del centro del país la REM es menor de

100. El IAVPP muestra que las cifras más altas de incidencia y de muerte prematura por CP corresponden a los varones del norte del país (Tovar y cols., 2005 c).

Aunque el tabaco es el principal factor de riesgo para CP, otros factores como la contaminación del medio ambiente ambiental o la exposición para sustancias tóxicas, puede ser asociada con este cáncer. Las ciudades con la tasa más alta de contaminación del aire son encontradas en condiciones en las regiones del norte y centro de México (según monitoreo de 1994 a 2001). Según el Registro Histopatológico de Enfermedades Malignas (RHEM), los años potencialmente perdidos por cáncer pulmonar en ambos sexos fue 258,550 para hombres y 133,315 para mujeres, con un total de 391,865. Los estudios enfocados en caracterizar y agentes contaminantes medidores serán el paso de primera parte para establecer cualquier contribución para el cáncer pulmonar (Ruíz-Godoy L. y cols., 2007) Sin embargo la evidencia científica disponible señala que el humo del tabaco contiene al menos 15carcinógenos para el humano (U.S.Dept. of Health and Human Services, 2010).

Algunos investigadores del INER observaron que el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente en esa institución, lo que es consistente con otros estudios nacionales y sobre todo en población masculina. Es el subtipo histológico más frecuente en hombres jóvenes, el 8% de los pacientes estudiados fue menor de 40 años y tuvieron un riesgo cuatro veces mayor de presentar adenocarcinoma que los pacientes mayores de 40 años (Medina y Salazar, 2000).

En nuestro país no existen tasas de incidencia de esta enfermedad, debido a la ausencia de registros poblacionales de cáncer. Sin embargo, recientemente se constituyó un Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas (RHNM), en colaboración con la Asociación Mexicana de Patólogos, la Dirección General de Epidemiología y el Instituto Nacional de Cancerología. En 1995, por medio del RHNM. Cabe destacar que dicho registro no tiene base poblacional, sino sólo representa la frecuencia relativa de tumores malignos con diagnóstico histológico de un centro hospitalario; sin embargo, ilustra el

problema de cáncer en nuestro país a partir de los casos nuevos notificados anualmente (Mohar, y cols., 1997).

Cabe destacar que en Sonora se tienen registros de 1656 defunciones por tumores malignos lo que constituyó una tasa de 72.7 por 100,000 habitantes. La población masculina fue el grupo donde se registraron más muertes (922) con una tasa de 80.0, mientras que en las mujeres la tasa de mortalidad por esta causa fue de 65.3 con 734 decesos; encontrando una mortalidad por CP en tercer lugar, tanto en hombres como en mujeres (CC-RHNM-01).