



# Archivos de Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



## Oncología torácica en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA 2008

Julio Sánchez de Cos-Escuín

Sección de Neumología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**  
Comentarios  
Publicaciones  
Oncología torácica 2008

Se comentan brevemente los artículos sobre oncología torácica publicados en esta revista durante el año 2008. En relación con la epidemiología, cabe destacar que se constata el comienzo de un declive en la tasa de incidencia estandarizada de cáncer de pulmón en varones y otro trabajo que analiza los vínculos existentes entre 2 enfermedades frecuentes como son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer de pulmón. Otros trabajos se centran en aspectos diagnósticos, de estadificación o pronósticos y analizan el valor de la tomografía de emisión de positrones en la evaluación del nódulo pulmonar solitario, la rentabilidad de la punción transbronquial aspirativa en la estadificación del mediastino o el significado pronóstico de la sobreexpresión y amplificación de c-erbB-2 en pacientes con carcinoma microcítico. Con respecto al tratamiento, otros autores analizan la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón N<sub>2</sub> detectados durante o tras la cirugía de resección pulmonar. La nueva técnica terapéutica de ablación por radiofrecuencia de tumores pulmonares en estadios tempranos es objeto de 2 publicaciones que describen su fundamento, indicaciones, contraindicaciones y primeros resultados. Por último, las habilidades de comunicación necesarias para informar a los pacientes, la cirugía de las metástasis pulmonares y la presentación de un caso inusual de tumor carcinoide son el motivo de otros trabajos.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Thoracic Oncology in ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA 2008

#### ABSTRACT

**Keywords:**  
Comments  
Publications  
Thoracic Oncology 2008

The articles on thoracic oncology published in this journal during the year 2008 are briefly commented on. As regards the epidemiology, it is noted that the standardised incidence rate of lung cancer in males is starting to decline, and there is another study that analysed links between two common diseases, COPD and lung cancer. Other works have focused on aspects such as diagnosis, staging or prognosis, and analysing the value of positron emission tomography in the assessment of a solitary pulmonary nodule, the effectiveness of aspiration transbronchial needle aspiration in mediastinal staging, the prognostic significance of the over-expression and amplification of c-erbB-2 in patients with small cell carcinoma. As regards treatment, other authors analysed the survival of patients with N<sub>2</sub> lung cancer detected during or after lung resection surgery. The new therapeutic technique of ablation of lung tumours by radiofrequency in the early stages is the subject of two publications that describe its basis, indications, contraindications and first results. Lastly, the communication skills needed to inform patients, surgery of lung metastases, and the presentation of an unusual case of carcinoid tumour were the subjects of other articles.

© 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Epidemiología. Etiopatogenia

Pese a los pequeños avances terapéuticos, el cáncer de pulmón (CP) sigue teniendo en general un pronóstico infausto, hasta el punto de que las tasas de incidencia y mortalidad anuales siguen siendo muy parecidas. Es de gran interés conocer la evolución de esa mor-

talidad durante los últimos años, lo que ha sido el objeto del trabajo de Cayuela et al<sup>1</sup>, quienes analizan, mediante el procedimiento de regresión *joint point*, la tendencia de esa mortalidad durante el período 1980-2005. Aunque la mayoría de los neumólogos y otros especialistas con interés en el CP continuemos con la impresión de una incidencia muy elevada de casos, resulta alentador saber que la tasa estandarizada en varones comenzó a declinar, aunque muy levemente, a partir de principios de los años noventa del pasado siglo. Por el contrario, en mujeres, esas tasas han continuado aumentando.

Correo electrónico: jsdce@ya.com

Aunque la evolución de la mortalidad no es igual en todas las regiones españolas, la tendencia general sí es común y cabe esperar que se consolide en los próximos años. Los autores destacan también la estrecha relación entre las tendencias evolutivas de consumo de tabaco, diferente según el sexo, y la mortalidad por CP.

La Dra. Barreiro describe en un artículo editorial<sup>2</sup> las relaciones existentes entre dos frecuentes enfermedades, como son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el CP. Además de la importancia de la EPOC como factor de riesgo para la aparición de CP, independiente del tabaquismo per se, se hace hincapié en el reciente desarrollo de numerosas líneas de investigación centradas en la biología molecular de ambas enfermedades. Aunque no se conocen con certeza los mecanismos por los que la EPOC aumenta el riesgo de CP, se señala el posible papel de algunas citocinas que podrían interferir con la apoptosis y los mecanismos de reparación celular, así como promover la neoangiogénesis. También el aumento del estrés oxidativo y nitrosativo puede inducir daño en proteínas que regulan numerosas cascadas de señalización y vías metabólicas.

Algunos autores que también han estudiado los vínculos entre EPOC y CP, como Petty<sup>3</sup>, llegan a plantearse si se trata de dos enfermedades o dos manifestaciones de una misma enfermedad que comparten, como denominadores, la predisposición genética, el tabaquismo y las exposiciones ambientales. En todo caso, lo que sí parece es que el tabaco modifica la conducta y el pronóstico del CP. Así, el adenocarcinoma que aparece en pacientes fumadores es más invasor y muestra más progresión y rasgos de indiferenciación que los que inciden en los no fumadores<sup>4</sup>. Otros muchos trabajos señalan que los CP entre no fumadores son diferentes y tienen un pronóstico mejor.

Los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) desempeñan un papel importante en la proliferación de las células neoplásicas, el desarrollo de angiogénesis y la inhibición de la apoptosis. Por ello, se diseñaron inhibidores específicos frente a tales receptores, que ya se han incorporado al arsenal terapéutico del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM). El c-erbB-2 es el segundo miembro de la familia de esos receptores y se conoce su sobreexpresión en varios tumores, entre los que se encuentra el carcinoma de pulmón microcítico (CPM). Cebollero Presmanes et al<sup>5</sup> analizan el valor pronóstico de la sobreexpresión y la amplificación de c-erbB-2 en 99 pacientes con CPM. Para ello, usan no sólo la técnica habitual de inmunohistoquímica, sino la amplificación genética mediante técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH). Encuentran, como era previsible, una mayor sobreexpresión en caso de enfermedad extendida, pero, a diferencia de otros trabajos, no observan un claro significado pronóstico, tal vez por el tamaño moderado de la muestra. Como sucede con otros marcadores moleculares tumorales, todavía no se han estandarizado los métodos de detección ni los puntos de corte adecuados, especialmente con vistas a un potencial uso de fármacos inhibidores, como el trastuzumab (Herceptín), que ya se usa en tumores de mama.

### Diagnóstico. Estadificación

El diagnóstico del nódulo pulmonar solitario (NPS) ha sido un reto diagnóstico desde la introducción de la radiología en la práctica clínica hace más de un siglo. Durante este tiempo, la incidencia de CP ha aumentado de forma exponencial, pasando de ser infrecuente a constituir la principal sospecha diagnóstica ante un NPS. En una interesante revisión sobre el valor de la tomografía por emisión de positrones (PET)<sup>6</sup>, los autores señalan que el uso creciente de la tomografía computarizada, especialmente si se consolida su valor en el diagnóstico temprano o se establece su utilidad en el cribado poblacional, ha dado lugar, y puede hacerlo aún más en el futuro inmediato, a que aumente sustancialmente este reto diagnóstico. Ante un paciente con un NPS, el objetivo doble de no pasar por alto una enfermedad maligna, especialmente si hay posibilidades curativas, y no

practicar procedimientos invasores y de riesgo en procesos benignos sigue siendo el mismo, y los nuevos procedimientos de imagen, aplicados con buen criterio y en una secuencia o estrategia diagnóstica adecuada, permiten alcanzarlo en una proporción creciente de casos. Los autores describen los parámetros de rendimiento diagnóstico, las indicaciones, limitaciones y posibles desarrollos futuros de la PET, así como un algoritmo de actuación en función de la mayor o menor probabilidad de malignidad previa a ésta.

La evaluación de la afectación mediastínica en el CP continúa siendo uno de los aspectos cruciales para evaluar el pronóstico y decidir el mejor tratamiento. Pese a las mejoras en el rendimiento diagnóstico aportadas por la PET, siguen siendo frecuentes los resultados falsos positivos que obligan a la obtención de una muestra citohistológica ganglionar. Recientemente, Martínez-Olondris et al<sup>7</sup> evaluaron retrospectivamente los resultados de la punción transbronquial aspirativa en 194 pacientes, en 157 de los cuales se confirmó el CP. Es una de las series más amplias publicadas y la técnica se efectuó en un solo centro y por los mismos broncoscopistas. La sensibilidad referida (88%, o 64% si se incluyen las muestras citohistológicas inadecuadas) está muy por encima de lo estimado en trabajos previos; así, un metaanálisis reciente<sup>8</sup>, tras una rigurosa selección de estudios en función de la calidad metodológica, calcula una sensibilidad entre el 17 y el 61%. Como se indica en publicaciones previas y también señalan los autores, muchas circunstancias influyen en los resultados, como la prevalencia de infiltración ganglionar neoplásica (71% en la presente serie, bastante superior a la de otros trabajos). También el hecho de incluir sólo los casos con adenopatías en regiones accesibles y en contacto directo con la pared bronquial debe haber contribuido a la elevada sensibilidad. En cualquier caso, hay que destacar que esta técnica, que prácticamente no tuvo complicaciones, permitió evitar un 34% de mediastinoscopias y fue la única que aportó el diagnóstico de CP en el 20%. Es de esperar que la reciente introducción y difusión del ecoendoscopio contribuya a mejorar todavía más el rendimiento diagnóstico de este procedimiento.

### Tratamiento

La actitud terapéutica ante un paciente con afectación mediastínica N<sub>2</sub> sigue siendo controvertida, aunque en años recientes se ha reconocido mejor la gran heterogeneidad que cabe dentro de ese estadio y se han perfilado mejor diferentes subgrupos. Jiménez et al<sup>9</sup> han estudiado retrospectivamente la supervivencia de pacientes intervenidos de CPNM, en estadio IIIA<sub>qp</sub> por N<sub>2</sub> detectados durante o tras la cirugía de resección pulmonar. Excluyen los casos que habían recibido terapia neoadyuvante y los de cirugía considerada incompleta. En el estudio de estadificación previo, a todos se les había realizado fibrobroncoscopia y tomografía computarizada de tórax y a ninguno, PET. De un total de 914 resecciones, encuentran N<sub>2</sub> como hallazgo quirúrgico o patológico (N<sub>2</sub>: «mínimo») en 74 (9,1%). A diferencia de otras publicaciones, no encuentran relevancia pronóstica para el número de estaciones ganglionares infiltradas (clasificadas como única o múltiple), pero observan una supervivencia significativamente mayor para los sometidos a lobectomía frente a los sometidos a neumonectomía, diferencia que se mantiene cuando la comparación se limita al subgrupo con una única estación ganglionar afectada. Recientemente, 2 amplios ensayos aleatorizados compararon cirugía frente a radioterapia tras una pauta común de quimioterapia o quimiorradioterapia de inducción en pacientes con estadio IIIA, y concluyeron que la cirugía no deparaba un aumento de supervivencia global, aunque el análisis pormenorizado de los casos dejaba la puerta abierta al posible papel de la cirugía en subgrupos muy seleccionados<sup>10,11</sup>. Los resultados del presente trabajo abundan en ese planteamiento y sugieren que la neumonectomía no debería ser una opción para esos pacientes frente a la quimiorradioterapia.

Aunque los resultados de la cirugía estándar en pacientes con tumores pulmonares en estadios tempranos (T<sub>1-2</sub> N<sub>0</sub>) son superiores a

los de otros procedimientos como diferentes modalidades de radioterapia, quimioterapia u otros tratamientos, a menudo los pacientes se diagnostican en edad muy avanzada y con importante comorbilidad, especialmente cardiorrespiratoria, lo que implica un riesgo muy elevado para la intervención quirúrgica. En tales casos, durante muchos años, la radioterapia externa ha sido la alternativa terapéutica disponible. Durante los últimos años, se han desarrollado nuevos procedimientos, uno de los cuales es la aplicación de radiofrecuencia guiada por tomografía computarizada. Esta consiste en la obtención de una necrosis coagulativa por calor mediante la generación, a través de corriente alterna de alta frecuencia (460-480 kHz), de un campo electromagnético localizado. Se crea así un circuito cerrado en el que el tejido neoplásico actúa como resistencia. Dos trabajos publicados en esta revista en el año 2008, un editorial<sup>12</sup> y un artículo original<sup>13</sup>, exponen las características y la experiencia preliminar de esta nueva técnica, ya empleada con éxito desde 1990 en tumores hepáticos y de otras localizaciones. Como señalan los autores, el procedimiento requiere, por lo general, anestesia local y sedación, y el uso, como guía de imagen, de tomografía computarizada. Debido a la disponibilidad de electrodos de tan sólo 5 cm, la lesión diana ha de ser de tamaño reducido. La técnica parece segura y la mayoría de las complicaciones son menores (hemoptisis, derrame pleural leve, dolor torácico, etc.); aunque se produce neumotórax en el 20-40% de los casos, pocas veces se requiere implantación de tubo de drenaje. En cuanto a los resultados, todavía son difíciles de comparar con otros procedimientos más habituales, debido al pequeño tamaño y a la heterogeneidad de la mayoría de las series, que comprenden tanto tumores pulmonares primarios como metastáticos, y casos con finalidad radical o paliativa. Todavía no se han realizado comparaciones adecuadas con procedimientos alternativos, como nuevas modalidades de radioterapia estereotáctica (*stereotactic body radiation therapy* o *risk-adapted 4D stereotactic radiation therapy*)<sup>14,15</sup> o terapia de protones<sup>16</sup>, sin olvidar la clásica segmentectomía, que puede ser una alternativa eficaz en algunos pacientes. Además, es muy posible que en el futuro estos tratamientos no se consideren como opciones mutuamente excluyentes sino complementarias, lo que podría optimizar los resultados.

El proceso de información clínica al paciente requiere unas habilidades de comunicación por parte del médico, que se hacen especialmente importantes en el caso del paciente oncológico. Pantoja y Ortiz de Saracho<sup>17</sup> señalan la necesidad que tienen los pacientes de que se respete su personalidad autónoma y se tolere su posible irracionalidad y miedo. Aunque no siempre es fácil saber cuánto quiere conocer el paciente y en qué momento, hay que intentar una aproximación a ese objetivo, para lo cual es necesario comprender los valores del enfermo, que no han de coincidir necesariamente con los del médico. Como dicen los autores, la información también es un proceso de calidad ética y asistencial, que requiere de un espacio y tiempo adecuados.

### Cirugía de metástasis pulmonares

Pese a que la presencia de metástasis a distancia es una clara expresión del carácter agresivo e invasor de un tumor, es conocido que el pronóstico vital varía ampliamente según la naturaleza histológica del primario y muchas otras circunstancias. Cuando se detectan metástasis pulmonares (únicas o múltiples) potencialmente reseables, el tumor primario está controlado, el estado del paciente permite la intervención quirúrgica y las alternativas terapéuticas no son muy eficaces, está indicada la metastasectomía, como indican Ayarra Jarne et al<sup>18</sup>, autores de un trabajo en el que se analiza retrospectivamente una serie de 148 pacientes. Los tumores de colon, de mama y sarcomas constituyen la inmensa mayoría y la supervivencia global a los 6 años fue del 30,3%, que fue mejor para los tumores de células germinales que para los melanomas (el 66 y el 19% de supervivencia a 5 años, respectivamente). Un número elevado de metástasis, un tamaño grande de éstas y la afectación de adenopatías tuvieron

un significado pronóstico adverso. Por el contrario, la realización de cirugía completa y un intervalo desde el tratamiento del primario mayor de 2 años se asociaron a mayor supervivencia. Es de destacar la baja tasa de mortalidad (1,86%) y, como señalan los autores, el papel creciente de la videotoroscopia, especialmente en lesiones periféricas y de tamaño menor de 3 cm. Esto tiene gran importancia de cara a preservar el tejido pulmonar para posibles recidivas posteriores, que, según el Registro Internacional de Metástasis Pulmonares, se presentan en más del 50%<sup>19</sup>.

### Tumores carcinoides

Aunque relativamente infrecuentes, los tumores carcinoides bronquiales pueden englobarse en un amplio espectro que abarca desde la variedad típica, claramente benigna hasta los anaplásicos de células pequeñas, de gran malignidad. La variedad de tumor carcinóide atípico y los tumores indiferenciados de células grandes con diferenciación neuroendocrina pueden situarse en medio del espectro, y a menudo las fronteras entre ellos suponen un reto para el patólogo. Mongil Ponce et al<sup>20</sup> describen el caso de una paciente joven con un carcinóide bronquial metacrónico bilateral, en el que hubo un intervalo de 10 años entre el diagnóstico (y exéresis) del primero, de rasgos típicos y estadio T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>, y el del segundo (clasificado como atípico y que demostró amplia afectación mediastínica durante la cirugía). Este caso ejemplifica el carácter proteiforme y a menudo impredecible de estos tumores.

### Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos JL, Vigil E, Otero R. Mortalidad por cáncer de pulmón en España. Evolución en 25 años (1980-2005). Arch Bronconeumol. 2008;44:70-4.
- Barreiro E. EPOC y cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2008;44:399-401.
- Petty TL. ¿Constituyen la EPOC y el cáncer de pulmón dos manifestaciones de la misma enfermedad? [Editorial.] Chest (ed. esp.). 2006;6:65-6.
- Maeshima AM, Tochigi N, Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y. Histological evaluation of the effect of smoking on peripheral small adenocarcinomas of the lung. J Thorac Oncol. 2008;3:698-703.
- Cebollero Presmanes M, Sánchez-Mora N, García-Gómez R, Herranza Aladro ML, Álvarez-Fernández E. Valor pronóstico de la expresión y amplificación de c-erbB-2 en el carcinoma microcítico de pulmón. Arch Bronconeumol. 2008;44:122-6.
- Márquez-Rodas I, De Miguel Díez J, Álvarez-Sala JL. La tomografía por emisión de positrones en el estudio del nódulo pulmonar solitario. Arch Bronconeumol. 2008;44:493-8.
- Martínez-Olondriz P, Molina Molina M, Xaubert A, Marrades RM, Luburich P, Ramírez J, et al. Punción transbronquial aspirativa en el estudio de las adenopatías mediastínicas: rentabilidad y coste-beneficio. Arch Bronconeumol. 2008;44:290-4.
- Holtz JEC, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Thorax. 2005;60:949-55.
- Jiménez MF, Varela G, Novoa NM, Aranda JL. Resultados de la cirugía del carcinoma de pulmón no microcítico con afectación N2 no sospechada antes de la toracotomía. Arch Bronconeumol. 2008;44:65-9.
- Van Meerbeeck J, Kramer G, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel M, et al. EORTC-Lung Cancer Group A randomized trial of radical surgery (RS) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). J Clin Oncol. 2005;23 Suppl 16S:7015.
- Albain KS, Swann RS, Rusch VR, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith CJ, et al. North American Lung Cancer Intergroup. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). J Clin Oncol. 2005;23 Suppl 16:7014.
- De Gregorio MA, Rivas JJ. Cirugía sin bisturí en los tumores de pulmón. ¿Ficción o realidad? Ablación por radiofrecuencia de tumores primarios y secundarios de pulmón. [Editorial.] Arch Bronconeumol. 2008;44:55-7.
- albis-Caravajal JM, Pallardó-Calatayud Y, Revert-Ventura A, Sales Badía JG, Esturi-Navarro R, Cuenca-Torres M. Ablación mediante radiofrecuencia de las lesiones pulmonares malignas: experiencia inicial. Arch Bronconeumol. 2008;44:365-70.
- Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Risk-adapted 4D stereotactic radiotherapy for stage I NSCLC: early experience with the first 300 patients treated at the university medical center. J Thorac Oncol. 2008;3:S18.

15. Belderbos J. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol.* 2008;3:S19.
16. Cox J, Sejjpal S, Chang JY, Bucci MK, McAleer MF, Liao Z, et al. Proton therapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:S11.
17. Pantoja L, Ortiz de Saracho J. Comunicación al paciente oncológico del diagnóstico y posibilidades terapéuticas. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:361.
18. Ayarra Jarne J, Jiménez Merchán R, Congregado Loscertales M, Girón Arjona JC, Gallardo Valera G, Triviño Ramírez AI, et al. Cirugía de metástasis pulmonares en 148 pacientes. Análisis de sus factores pronósticos. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:525-30.
19. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg JR, Girard P, Golstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic análisis base don 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:37-49.
20. Mongil Poce R, Bermejo Casero E, Arrabal Sánchez R. Tumor carcinoide bronquial metacrónico bilateral. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:175-6.