

Editorial

Apuntes sobre recidivas y segundos tumores en el cáncer de pulmón



Notes on Recurrence and Second Tumors in Lung Cancer

 Felipe Villar Álvarez^{a,b,*}, Ignacio Muguruza Trueba^c y Sara Isabel Vicente Antunes^c
^a Servicio de Neumología, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^c Departamento de Cirugía Torácica, Hospitales IDCSalud, Madrid, España

Entre un 30 y un 75% de los cánceres de pulmón (CP) tratados con cirugía presentará una recaída local o a distancia en los primeros 5 años, las cuales aparecen con mayor frecuencia en los primeros 2 años y hasta en un 5-15% pasados los 5 años de la resección quirúrgica. Las recurrencias a distancia siguen siendo las más frecuentes, hasta en un 70%¹. Así como las tasas de recidiva descienden con el paso de los años, con este aumenta el de los segundos tumores primarios. Estos son mayores en el quinto año que en el segundo, y los de estirpe pulmonar los más prevalentes, con tasas de recidiva más altas en los carcinomas microcíticos². Si evaluamos las dinámicas de recurrencia en el CP, se han observado 3 picos de incidencia a los 9 meses, los 2 años y los 4 años, mientras que en los segundos tumores primarios pulmonares la evolución es más lineal³.

En el estudio de Sánchez de Cos Escuín et al. se observó que la mayoría de las recidivas acontecen en los primeros 3 años, eran relativamente frecuentes hasta los 5 años y su presencia se minimizaba pasados estos. En cambio, los segundos primarios pulmonares o extrapulmonares eran más frecuentes después de los 5 años. Además, la incidencia de los segundos tumores primarios fue mayor a la esperable de cáncer en la población general de igual edad y género, y los primarios pulmonares fueron los más frecuentes. En cuanto a la histología de los tumores, la tasa de segundo tumor pulmonar primario fue también mayor en los microcíticos⁴. Estos datos son similares a los vistos en estudios previos, pero aportan mayor valor al ser sobre un periodo de seguimiento más amplio y con independencia del tratamiento inicial pautado.

Un tema de discusión actual es el porqué de las recurrencias y los segundos tumores. Una de las causas, y quizás la más importante, es el tabaquismo y la persistencia de este hábito, el cual juega un papel relevante en la etiopatogenia del CP y de otros cánceres que acaban surgiendo como segundos tumores primarios². Además, parece que el hábito tabáquico pudiera ser una causa de escasa respuesta al tratamiento, ya que se han visto peores resultados en pacientes con historia de tabaquismo y adenocarcinoma pulmonar tratado con inhibidores de la tirosina-cinasa, incluso en aquellos

sensibles a la mutación EGFR, al inducir una transición epitelial-mesenquimal. Por ello, el tabaquismo durante el tratamiento podría inducir resistencia a los medicamentos y generar un mayor número de recurrencias⁵. El hábito de fumar, o de abandonarlo, también puede influir en el tipo histológico, con un probable mayor índice de recidivas en fumadores con adenocarcinoma pulmonar⁶.

Una de las afecciones más prevalentes en pacientes fumadores es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), causa también de CP, y que pudiera estar implicada en el desarrollo de recurrencias, incluso con independencia del tabaquismo. Las probables causas podrían estar en su gravedad, en el fenotipo enfisematoso, en la presencia de la inflamación sistémica y el estrés oxidativo que habitualmente acompañan a esta enfermedad, o incluso en la aparición de la transición epitelial-mesenquimal⁷.

Otro de los posibles motivos es el empleo de radioterapia⁸, que podría tener una relación directa con el tipo y la dosis empleada, pero que sin embargo no está claramente demostrado, sobre todo porque en muchas ocasiones su uso es concomitante con el de quimioterapia. Esta última y otros agentes inmunosupresores utilizados en el tratamiento del CP podrían también contribuir al desarrollo de recidivas o segundos tumores.

Sánchez de Cos Escuín et al. asocian la etiología de sus recidivas y segundos tumores al tabaquismo, y concluyen que en pacientes con supervivencia a un CP por un largo tiempo los efectos cancerígenos del tabaco persisten en el pulmón y otros órganos, lo cual favorece el desarrollo de recidivas y segundos tumores. En cambio, no observan una relación directa con la radioterapia y plantean la «cancerización de campo» o «síndrome de la mucosa condenada» como hipótesis de la mayor incidencia de segundos tumores en pacientes que no recibieron radioterapia⁴.

Si buscamos otros factores de riesgo de recidiva local debemos plantearnos el tipo de resección, la estirpe tumoral, la invasión pleural-adenopática o vascular- y la resección incompleta, teniendo en cuenta que hasta el 30% de las recidivas locales pueden aparecer en el muñón bronquial⁹. Por otro lado, distintos cambios epidemiológicos, como la edad, la exposición ambiental o el incremento en la prevalencia de mujeres con CP, podrían llegar a jugar un papel importante y ser también objeto de futuras investigaciones en la génesis de recidivas o de segundos tumores.

* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: fvillarleon@yahoo.es (F. Villar Álvarez).

Un aspecto que es motivo de discusión es la potencial utilidad de parámetros moleculares en la predicción de las recurrencias o segundos tumores. A pesar de que no existe suficiente evidencia científica y hay heterogeneidad en los resultados existentes (los estudios incluyen distintos estadios TNM), KRAS y Ki67 pueden ser marcadores pronósticos de recurrencia posoperatoria en estadios iniciales, y las mutaciones EGFR pueden ser predictivas de recurrencias en adenocarcinomas resecaados con intención curativa. A la hora de utilizar estos marcadores moleculares debemos tener también en cuenta que hay tumores recurrentes de crecimiento lento y con escasa afectación clínica, y casos no recurrentes con lesiones que no son detectadas. En cambio, estas mutaciones pueden ser útiles en diferenciar entre segundo cáncer primario de pulmón y tumores primarios recurrentes¹⁰.

Otra de las cuestiones de debate actual es el seguimiento de los pacientes tratados de CP. En este sentido 2 factores entran en juego en la detección precoz de las recidivas y segundos tumores, como son la prueba diagnóstica utilizada y la periodicidad de las revisiones. Actualmente no existe un acuerdo en la comunidad científica internacional sobre la frecuencia de las revisiones y las herramientas diagnósticas a emplear en cada revisión. Lo que sí parece claro es que tanto para su diagnóstico como para su tratamiento es importante contar con un equipo multidisciplinar y con protocolos de actuación bien establecidos. De los resultados del estudio de Sánchez de Cos Escuín et al. podríamos inferir que en los primeros 3-5 años de seguimiento es importante adaptar los protocolos para la detección de recidivas, y a partir de los 5 años hacerlo con los segundos tumores primarios. Si tenemos en cuenta los apuntes previos, en un futuro se tenderá a realizar protocolos

de seguimiento individualizados según las características del tumor, el hábito tabáquico y el tratamiento recibido.

Bibliografía

1. Subotic D, Mandaric D, Radosavljevic G, Stojisic J, Gajic M, Ercegovic M. Relapse in resected lung cancer revisited: Does intensified follow up really matter? A prospective study. *World J Surg Oncol*. 2009;7:87.
2. Kawahara M, Ushijima S, Kamimori T, Kodama N, Ogawara M, Matsui K, et al. Second primary tumours in more than 2-year disease-free survivors of small-cell lung cancer in Japan: the role of smoking cessation. *Br J Cancer*. 1998;78:409-12.
3. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, Higgins K, Boyd JA, Biganzoli E, et al. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: Effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol*. 2012;7:723-30.
4. Sánchez de Cos Escuín J, Rodríguez López DP, Utrabo Delgado I, Gallego Domínguez R, Sojo González MA, Hernández Valle M. Recidivas y segundos tumores en el cáncer de pulmón de larga supervivencia. *Arch Bronconeumol*. 2015;52:183-8.
5. Liu M, Zhou C, Zheng J. Cigarette smoking impairs the response of EGFR-TKIs therapy in lung adenocarcinoma patients by promoting EGFR signaling and epithelial-mesenchymal transition. *Am J Transl Res*. 2015;7:2026-35.
6. Poullis M, McShane J, Shaw M, Shackcloth M, Page R, Mediratta N, et al. Smoking status at diagnosis and histology type as determinants of long-term outcomes of lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:919-24.
7. Qiang G, Liang C, Xiao F, Yu Q, Wen H, Song Z, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative recurrence in patients with resected non-small-cell lung cancer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;11:43-9.
8. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, et al. Second cancers occurring in patients with early stage non-small cell lung cancer treated with chest radiation therapy alone. *J Clin Oncol*. 2001;19:1056-63.
9. Peled N, Flex D, Raviv Y, Fox BD, Shitrit D, Refaeli Y, et al. The role of routine bronchoscopy for early detection of bronchial stump recurrence of lung cancer: 1 year post-surgery. *Lung Cancer*. 2009;65:319-23.
10. Uramoto H, Tanaka F. Prediction of recurrence after complete resection in patients with NSCLC. *Anticancer Res*. 2012;32:3953-60.