



Original

## Cáncer de pulmón en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y fibrosis pulmonar idiopática. Estudio descriptivo en una serie española



Karina Portillo<sup>a,b,\*</sup>, Nancy Perez-Rodas<sup>a</sup>, Ignasi García-Olivé<sup>a,c</sup>, Ignasi Guasch-Arriaga<sup>a</sup>, Carmen Centeno<sup>a</sup>, Pere Serra<sup>a</sup>, Caroline Becker-Lejuez<sup>a</sup>, José Sanz-Santos<sup>a</sup>, Felip Andreo García<sup>a,b,c,d</sup> y Juan Ruiz-Manzano<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Barcelona Research Network (BRN), Barcelona, España

<sup>c</sup> Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, España

<sup>d</sup> Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 13 de junio de 2016

Aceptado el 8 de octubre de 2016

On-line el 13 de diciembre de 2016

#### Palabras clave:

Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema  
Fibrosis pulmonar idiopática  
Cáncer de pulmón

### R E S U M E N

**Introducción:** La información sobre la asociación del cáncer de pulmón (CP) y combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE) es limitada y procedente casi exclusivamente de series asiáticas. El objetivo principal del estudio fue valorar el impacto del CP en la supervivencia en la CFPE y en pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo con los datos de pacientes con CFPE y FPI diagnosticados en nuestro centro en un periodo de 5 años.

**Resultados:** Se incluyó a 66 pacientes, 29 en el grupo de CFPE y 37 pacientes con FPI. Nueve tenían un diagnóstico de CP (6 con CFPE y 3 con FPI); 6 pacientes (67%) recibieron tratamiento paliativo a pesar de que 3 de ellos presentaban estadios I y II. No hubo diferencias significativas en la mortalidad global de los 2 grupos; sin embargo, en los pacientes con CP la supervivencia fue significativamente menor con respecto a los que no tenían CP ( $p=0,044$ ). Las causas más frecuentes de muerte fue la insuficiencia respiratoria secundaria a la exacerbación de la fibrosis pulmonar (44%). En el análisis multivariante, la *odds ratio* de morir en los pacientes con CP respecto a los pacientes sin CP fue de 6,20 ( $p=0,037$ , intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,11 a 34,48).

**Conclusión:** El CP empeora la supervivencia de estas 2 entidades. El manejo diagnóstico y terapéutico del CP se ve dificultado por el mayor riesgo de complicaciones posteriores al tratamiento elegido, incluso tras el tratamiento paliativo.

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Lung Cancer in Patients With Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Descriptive Study in a Spanish Series

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Combined pulmonary fibrosis and emphysema  
Idiopathic pulmonary fibrosis  
Lung cancer

**Introduction:** Information on the association of lung cancer (LC) and combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) is limited and derived almost exclusively from series in Asian populations. The main objective of the study was to assess the impact of LC on survival in CPFE patients and in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

**Methods:** A retrospective study was performed with data from patients with CPFE and IPF diagnosed in our hospital over a period of 5 years.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [karisoe@yahoo.es](mailto:karisoe@yahoo.es) (K. Portillo).

**Results:** Sixty-six patients were included, 29 with CPFE and 37 with IPF. Nine had a diagnosis of LC (6 with CPFE and 3 with IPF). Six patients (67%) received palliative treatment even though 3 of them were diagnosed at stage I-II. Overall mortality did not differ significantly between groups; however, in patients with LC, survival was significantly lower compared to those without LC ( $P=.044$ ). The most frequent cause of death was respiratory failure secondary to pulmonary fibrosis exacerbation (44%). In a multivariate analysis, the odds ratio of death among patients with LC compared to patients without LC was 6.20 ( $P=.037$ , 95% confidence interval: 1.11 to 34.48).

**Conclusions:** Lung cancer reduces survival in both entities. The diagnostic and therapeutic management of LC is hampered by the increased risk of complications after any treatment modality, even after palliative treatment.

© 2016 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE) es un síndrome caracterizado por la coexistencia de enfisema en lóbulos superiores y fibrosis pulmonar con predominio en lóbulos inferiores, asociado a un perfil funcional peculiar<sup>1,2</sup>. Los valores espirométricos se encuentran aparentemente poco alterados y contrastan con una grave disminución de la capacidad de difusión alveolar ( $DL_{CO}$ ), hipoxemia y desaturación al esfuerzo. Dentro de sus complicaciones más relevantes destacan la hipertensión pulmonar (HP)<sup>3,4</sup> y el cáncer de pulmón (CP), descrito hasta en un 47% de los casos<sup>5</sup>, siendo ambas determinantes en la supervivencia de estos pacientes<sup>3-6</sup>.

La información acerca de la prevalencia, las características y el pronóstico del CP en la CFPE proceden casi su totalidad de series en poblaciones asiáticas<sup>5,7-17</sup>. Recientemente, Girard et al.<sup>18</sup> han descrito por primera vez las características del CP en la CFPE en un estudio retrospectivo en una cohorte europea realizado en Francia. En dicho estudio, el mal pronóstico fue atribuido principalmente a la limitación terapéutica con la que se maneja a estos pacientes, condicionado por su pobre reserva funcional respiratoria y mayor riesgo de complicaciones tras la cirugía o tratamiento oncológico.

Debido a que no existen estudios en nuestro medio que exploren la relación entre el CP y la CFPE, nuestro objetivo fue analizar la influencia del CP en la supervivencia de una serie de pacientes con CFPE. Los datos clínicos, funcionales y radiológicos se compararon con una serie de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), puesto que es conocido que esta enfermedad también presenta un mayor riesgo de desarrollar CP comparado con la población general<sup>19-21</sup>. Como objetivos secundarios, nos planteamos describir la prevalencia y las características del CP en ambos grupos.

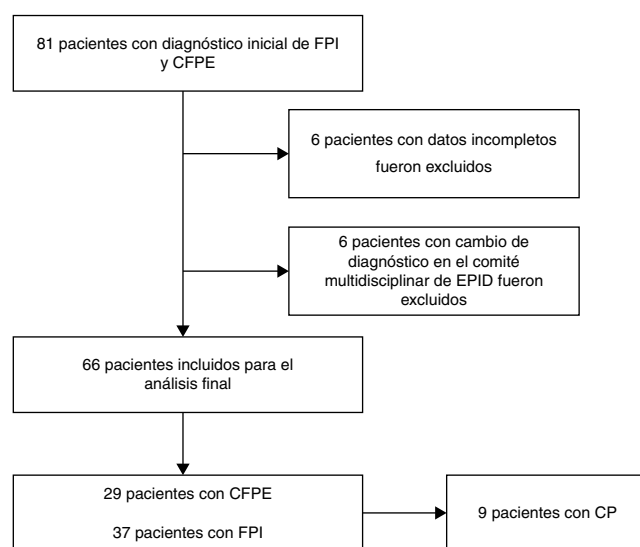
## Métodos

Se trata de un estudio observacional, de cohortes y retrospectivo, que incluyó 2 grupos de pacientes: 1) pacientes con diagnóstico de CFPE, y 2) pacientes diagnosticados de FPI en un período comprendido entre diciembre del 2009 y diciembre del 2014. Los pacientes fueron atendidos en la consulta monográfica de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) de un hospital universitario de tercer nivel.

Para incluir a los pacientes con diagnóstico de CFPE se utilizaron los siguientes criterios descritos por Cottin et al.<sup>1</sup> y Brillet et al.<sup>2</sup>: a) presencia en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR), de áreas de enfisema, bien delimitadas, definidas por la disminución de la atenuación en comparación con el parénquima pulmonar normal contiguo y delimitada por una pared muy delgada (< 1 mm) o ninguna pared, y/o múltiples bullas (> 1 cm) con predominio en lóbulos superiores; las lesiones enfisematosas deben ser descritas como porcentaje de pulmón afectado, que tiene que ser más de 10%, y b) presencia de EPID con características significativas

de fibrosis pulmonar, que se define como opacidades pulmonares reticulares con predominio periférico y basal, panal de abeja, distorsión de la arquitectura pulmonar y/retracción, bronquiectasias o bronquiolectasias. Las opacidades y/o las áreas de consolidación alveolar en vidrio deslustrado focales podrían estar asociadas a este patrón, pero no deben ser prominentes. El diagnóstico de FPI se realizó sobre la base de la normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la FPI de la SEPAR<sup>22</sup>, el cual establece que el diagnóstico definitivo de FPI requiere: a) la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (exposición ambiental u ocupacional, enfermedades del tejido conectivo, toxicidad por fármacos), y b) la presencia de un patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU) en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar quirúrgica, o bien la evidencia radiológica de patrón NIU en la TCAR, o ambas. Los casos que planteaban dudas diagnósticas fueron revisados en el comité multidisciplinar de EPID de nuestro hospital (fig. 1).

En los pacientes con sospecha clínica o radiológica de HP, se recogieron los datos de la ecocardiografía. Para evaluar la posibilidad del diagnóstico de HP se utilizaron los criterios arbitrarios propuestos por Galìè et al.<sup>23</sup>. En los pacientes con diagnóstico de CP se recogieron los síntomas iniciales, los hallazgos de la fibrobroncoscopia (FBC), el estadio, la histología, el tratamiento y la supervivencia en meses desde el diagnóstico. En todos los pacientes se realizó la estadificación inicial según la séptima clasificación



**Figura 1.** Diagrama de selección de pacientes. CFPE: combinación de fibrosis pulmonar y enfisema; CP: cáncer de pulmón; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FPI: fibrosis pulmonar idiopática.

TNM<sup>24</sup> y la anatomopatológica de acuerdo con la clasificación de la World Health Organization<sup>25</sup>.

La exacerbación aguda de la fibrosis pulmonar se definió por un deterioro respiratorio sin causa identificable, siguiendo los criterios propuestos por Collard et al.<sup>26</sup>.

Para el análisis de la mortalidad se registraron: a) fecha de diagnóstico de CFPE y de FPI b) fecha de diagnóstico de CP, y c) fecha de fallecimiento. Esta última se confirmó mediante la historia clínica digitalizada y/o del registro de mortalidad del hospital. Las pruebas de función pulmonar y la prueba de la marcha de 6 min (PM6M) fueron realizadas de acuerdo con las recomendaciones internacionales<sup>27-30</sup>. El *composite physiologic index* (CPI) fue calculado por la siguiente fórmula:  $91 - (0,65 \times \text{porcentaje de DL}_{CO} \text{ predicho}) - (0,53 \times \text{porcentaje de la capacidad vital forzada [FVC] predicho}) + (0,34 \times \text{porcentaje del volumen espiratorio en el primer segundo [FEV}_1 \text{ predicho]})$ <sup>31</sup>.

### Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico Stata, versión 13 (StataCorp LP, College Station, EE. UU.). Todos los datos se tabularon como media y desviación estándar en el caso de variables cuantitativas y como números absolutos y porcentajes en el caso de las variables cualitativas. Las curvas de supervivencia de los grupos se construyeron de acuerdo con el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante log-rank test.

### Resultados

Se incluyó a un total de 66 pacientes, 29 en el grupo de CFPE y 37 pacientes con FPI. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 24,3 meses (rango intercuartílico 11,4-42,5). Todos los pacientes con CFPE eran hombres y tenían un acumulado de paquetes/año significativamente mayor que los pacientes con FPI ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con CFPE presentaron un valor significativamente mayor de los siguientes parámetros funcionales (expresado en porcentaje de su valor predicho): FVC, cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo y FVC ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ), capacidad pulmonar total (TLC) y volumen residual. También se observó una menor  $\text{DL}_{CO}$  y una menor relación del cociente  $\text{DL}_{CO}/\text{volumen alveolar}$  con respecto a los pacientes con FPI ( $p < 0,05$ ). La HP estimada por ecocardiografía fue más frecuente en los pacientes con CFPE (45% vs. 22% en el grupo con FPI). Estos pacientes presentaban una mayor presión arterial sistólica, así como una mayor velocidad de regurgitación tricúspide con respecto a los pacientes con FPI ( $p = 0,047$  y  $0,023$ , respectivamente). Estos datos se resumen en la [tabla 1](#).

El diagnóstico de CFPE y de FPI fue previo al de CP en todos los pacientes con una media de 9,8 meses. Nueve pacientes tenían un diagnóstico de CP (13,6%). Seis de ellos (66,6%) tenían CFPE. En este grupo, todos eran hombres y con antecedentes de tabaquismo. La prevalencia de CP en esta serie fue del 20% en los pacientes con CFPE y de 8% en los pacientes con FPI.

La sospecha inicial de CP en casi todos los pacientes fue radiológica mediante la TCAR de seguimiento (67%). Tres pacientes manifestaron incremento de sus tos habitual y presentaron el diagnóstico de infección bronquial aguda (33%). El tumor fue visible en 5 de los 9 pacientes (55%) en la radiografía de tórax. En 2 casos (22%) la lesión tumoral se encontraba adyacente a áreas de fibrosis pulmonar ([fig. 2](#)). La mayoría de los tumores se encontraba en los lóbulos superiores y en 5 de ellos estaban en las áreas de enfisema (56%). La estrategia diagnóstica más empleada fue la FBC, seguida de la ultrasonografía endobronquial con punción transbronquial aspirativa en tiempo real (USEB-PTBA) y la biopsia con aguja gruesa guiada por tomografía axial computarizada (BAG-TAC). Sin embargo, en 3 pacientes no se pudo llegar al diagnóstico

**Tabla 1**  
Características demográficas y funcionales de los pacientes

	CFPE (n=29)	FPI (n=37)	p
Edad	71 ± 7	72 ± 10	NS
Sexo (H/M)	29/0	26/11	
Fumador activo	4	2	
Exfumador	25	15	
Nunca fumador	0	20	
Paquetes/año	57 ± 26	19 ± 31	< 0,001
FVC (% pred)	71 ± 12	62 ± 15	0,01
FEV <sub>1</sub> (%)	69 ± 14	72 ± 19	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC	73 ± 9	83 ± 10	< 0,001
TLC (%)	90 ± 24	70 ± 15	< 0,001
RV (%)	117 ± 49	79 ± 31	0,002
RV/TLC	118 ± 34	94 ± 38	0,052
DL <sub>CO</sub> (% pred)	44 ± 11	55 ± 11	0,012
DLCO/VA(% pred)	68 ± 18	86 ± 19	0,002
CPI	45 ± 12	46 ± 11	NS
PM6M (m)	369 ± 150	421 ± 113	0,006
SatO <sub>2</sub> inicial (%)	95 ± 2	96 ± 2	NS
SatO <sub>2</sub> final (%)	88 ± 4	86 ± 7	NS
HP <sup>a</sup> (n)	13	8	NS
PAS (mmHg)	50 ± 19	38 ± 17	0,047
Velocidad RT (m s <sup>-1</sup> )	3,1 ± 0,77	2,4 ± 0,74	0,023

CFPE: combinación de fibrosis pulmonar y enfisema; CPI: *composite physiologic index*;  $\text{DL}_{CO}$ : capacidad de difusión del monóxido de carbono;  $\text{FEV}_1$ : volumen espiratorio forzado en el primer segundo;  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ : cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo y capacidad vital forzada expresada como porcentaje absoluto; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; FVC: capacidad vital forzada; HP: hipertensión pulmonar; PAS: presión arterial sistólica; PM6M: prueba de 6 min de la marcha; RT: regurgitación tricúspide; RV: volumen residual; RV/TLC: cociente volumen residual y capacidad pulmonar total; SatO<sub>2</sub> final: saturación arterial de oxígeno al final de la PM6M; SatO<sub>2</sub> inicial: saturación arterial de oxígeno al inicio de la PM6M; TLC: capacidad pulmonar total; VA: volumen alveolar; % pred: porcentaje del valor predicho. Los datos se presentan como media ± DE.

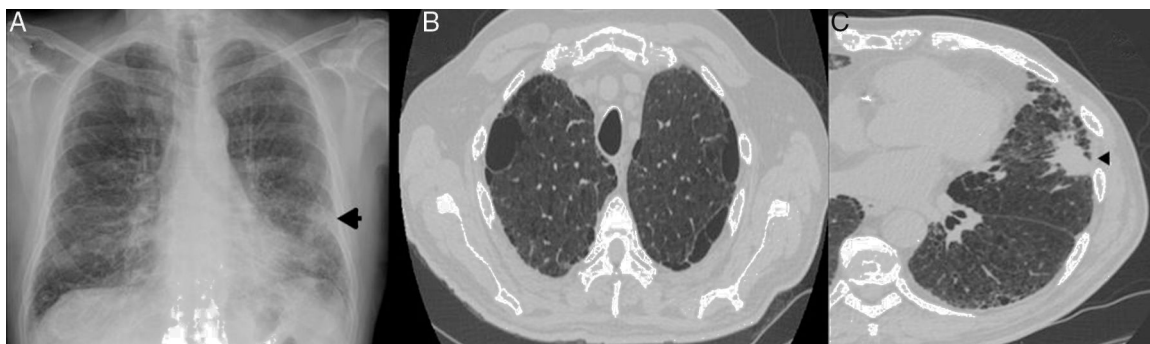
<sup>a</sup> De acuerdo con los criterios ecocardiográficos descritos por Galìè et al.<sup>23</sup>.

anatomopatológico (33%). El subtipo histopatológico más frecuente fue el adenocarcinoma; 6 pacientes tenían estadios localizados (I-II) en el momento del diagnóstico (67%). Solo 2 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, uno de ellos falleció a los 17 días del período postoperatorio (bilobectomía) y en el otro se realizó lobectomía y, posteriormente, quimioterapia adyuvante, con una supervivencia de 39 meses hasta la actualidad. La modalidad de tratamiento más utilizada fue el manejo paliativo. Las complicaciones observadas con mayor frecuencia fueron las agudizaciones de la fibrosis pulmonar en 4 pacientes (44%) ([tabla 2](#)).

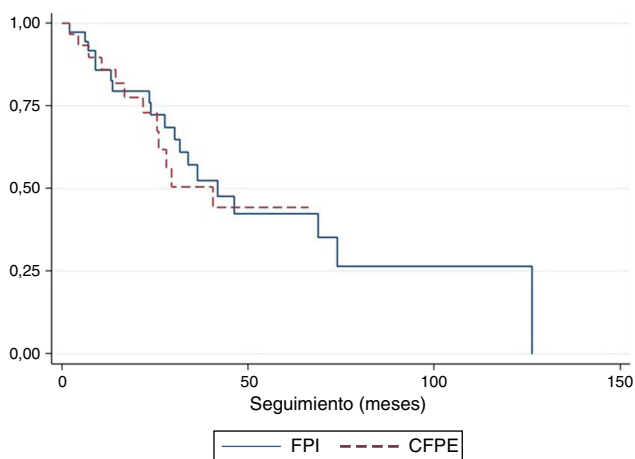
La curva de supervivencia no mostró diferencias entre los pacientes con CFPE respecto a los pacientes con FPI ( $p = 0,10$ ) ([fig. 3](#)). Para los pacientes con CP, la supervivencia a los 12 meses fue de 0,78 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,36 a 0,94). A los 24 meses, fue de 0,67 (IC del 95%: 0,28 a 0,88). A los 36 meses fue de 0,13 (IC del 95%: 0,01 a 0,44). Para los pacientes sin CP, el acumulado de supervivencia a los 12, 24, 36 y 48 meses fue de 0,85 (IC del 95%: 0,73 a 0,92), 0,74 (IC del 95%: 0,59 a 0,84), 0,59 (IC del 95%: 0,43 a 0,73) y 0,49 (IC del 95%: 0,32 a 0,64), respectivamente. La diferencia de supervivencia entre los 2 grupos fue estadísticamente significativa ( $p = 0,044$ ) ([fig. 4](#)). En el análisis multivariante, la OR de morir en los pacientes con CP respecto a los pacientes sin CP fue de 6,20 ( $p = 0,037$ , IC del 95%: 1,11 a 34,48).

### Discusión

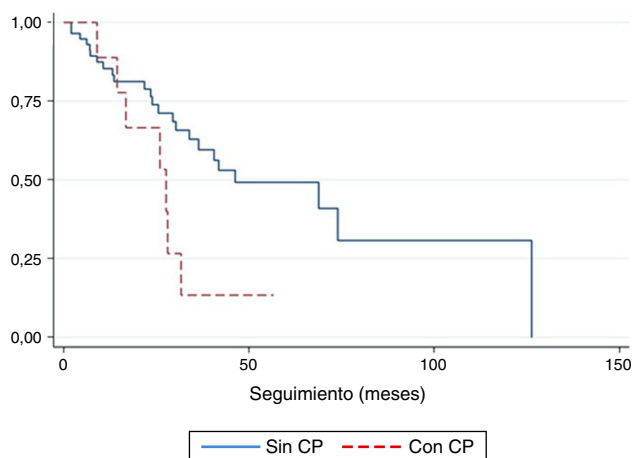
Nuestros datos muestran que el CP disminuye significativamente la supervivencia de los pacientes con CFPE y FPI. El riesgo de muerte por esta complicación es hasta 6 veces mayor comparado con los pacientes sin CP. La imposibilidad de diagnosticar el tipo histopatológico en un tercio de los mismos y la alta frecuencia de complicaciones tras la modalidad de tratamiento elegida ponen



**Figura 2.** Paciente con CFPE y CP. A) Radiografía de tórax (proyección postero-anterior): Se observa una opacidad pulmonar focal nodular mal definida (flecha) en la base del pulmón izquierdo, así como una afectación intersticial reticular en ambas bases pulmonares. B) TCAR torácica que muestra la presencia de enfisema en los lóbulos superiores. C) La TCAR torácica confirma la presencia de una masa pulmonar de bordes lobulados y espiculados (cabeza de flecha) en la lingula, adyacente a un área de panalización. CFPE: combinación de fibrosis pulmonar y enfisema; CP: cáncer de pulmón; TCAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.



**Figura 3.** Comparación de la supervivencia en función de si el paciente presenta FPI o CFPE. CFPE: combinación de fibrosis pulmonar y enfisema; FPI: fibrosis pulmonar idiopática.



**Figura 4.** Comparación de la supervivencia en función de si el paciente presenta o no CP. CP: cáncer de pulmón.

de manifiesto la dificultad en el diagnóstico y el manejo del CP en este grupo de pacientes.

Hasta nuestro conocimiento, este estudio es el primero que describe una serie de pacientes con CFPE en España. La información acerca del pronóstico del CP en la CFPE procede en su

mayoría de series asiáticas, siendo necesario replicar los resultados en otros grupos étnicos<sup>6</sup>. Por el contrario, la influencia del CP en la FPI ha sido ampliamente estudiada en distintas poblaciones y se ha reconocido como un factor independiente de mortalidad en esta entidad<sup>19-21,32-34</sup>. Girard et al.<sup>18</sup> realizaron un estudio sobre 47 pacientes con CFPE, en el cual no se pudo obtener el diagnóstico de CP en 9 de ellos (19%). En 20 pacientes (42%) no hubo la posibilidad de administrar el tratamiento oncológico recomendado por las guías internacionales dadas las características funcionales de los mismos.

En nuestra serie, los pacientes con CFPE cumplían las características descritas previamente, presentando un perfil funcional peculiar y diferente con respecto a los pacientes con FPI<sup>1,5,6</sup>. En su totalidad eran hombres, con antecedentes de tabaquismo y con un mayor número de paquetes/año comparado con el grupo de FPI. Las cohortes estudiadas en la literatura son en su gran mayoría hombres, siendo la naturaleza de este hallazgo, hasta ahora, incierta<sup>6,35</sup>. En la espirometría, presentaban un valor mayor de porcentaje predicho de la FVC y de la TLC en contraste con una profunda afectación de la DL<sub>CO</sub>. La HP representa en la CFPE una complicación cardiovascular asociada a peor pronóstico en estos pacientes<sup>3,4</sup>. En nuestro estudio, la prevalencia de la HP estimada por ecocardiografía fue más frecuente en el grupo de CFPE, en concordancia con resultados previos<sup>1,3,4</sup>.

En la práctica clínica diaria, en ocasiones es difícil la diferenciación entre estas 2 entidades. La discusión en un equipo multidisciplinar de EPID es imprescindible para consensuar el diagnóstico diferencial. El CPI ha demostrado tener un valor predictivo superior frente a los parámetros funcionales individuales en el seguimiento en pacientes con FPI<sup>6,31</sup>; sin embargo, en nuestro estudio esta medida no fue útil para diferenciarlas. Serían oportunos estudios que analicen nuevos índices funcionales o radiológicos que sean capaces de reflejar el grado de afectación funcional y anatomopatológica que caracteriza a los pacientes con CFPE.

En nuestro estudio, la prevalencia del CP fue mayor en el grupo con CFPE (20% vs. 8% en los pacientes con FPI); sin embargo, debido al reducido tamaño de la muestra, este resultado debe interpretarse con cautela. Kwak et al.<sup>12</sup> demostraron un riesgo significativamente mayor de CP en pacientes con CFPE que en pacientes con enfisema aislado, pero no encontraron diferencias significativas con los pacientes con FPI. Estudios en la literatura demuestran que 1 de cada 10 pacientes con FPI desarrollan CP, con una prevalencia variable que alcanza hasta el 48% en estudios de necropsia<sup>32</sup>. Algunos autores consideran que el mayor riesgo de CP en los pacientes con CFPE es debido al «triple efecto» en estos pacientes de la concurrencia de los efectos del tabaquismo, el enfisema y la fibrosis pulmonar<sup>6</sup>. El humo del cigarrillo es el principal agente causal del CP (90% de los casos)<sup>36</sup>, mientras que

**Tabla 2**  
Características, tratamiento y evolución de los pacientes con cáncer de pulmón

N.º	Diagnóstico	Edad	Género (H/M)	Tabaquismo (sí/no)	Manifestación inicial	Técnica diagnóstica/estadificación	Anatomía patológica	Localización de la neoplasia	Estadio	Tratamiento	Complicaciones	Causa de muerte
1	CFPE	65	H	Sí	Hallazgo radiológico	FBC/USEB-PTBA	Adenocarcinoma	LII (adyacente a panal)	IB	RDT	Exacerbación de la fibrosis pulmonar	AVC hemorrágico por MT cerebral Hemoptisis
2	CFPE	64	H	Sí	IBA	FBC/USEB-PTBA	Carcinoma escamoso	LID (zona no afectada)	IIB	IQ	Fístula broncoarterial	NA
3	CFPE	68	H	Sí	Hallazgo radiológico	Mediastinoscopia	Adenocarcinoma	LSD (adyacente a enfisema)	IIA	IQ+QT	Neumotórax	NA
4	CFPE	68	H	Sí	Hallazgo radiológico	BAG-TAC	No concluyente	LSI (língula) (adyacente a panal)	IA	RDT/paliativo	Exacerbación de la fibrosis pulmonar	Insuficiencia respiratoria
5	CFPE	76	H	Sí	IBA	BAG-TAC	Adenocarcinoma	LSI (adyacente a enfisema)	IV	QT	Exacerbación de la fibrosis pulmonar	Insuficiencia respiratoria
6	CFPE	74	H	Sí	Hallazgo radiológico	FBC/USEB-PTBA PET-TC	No concluyente	Lesión hilar izquierda que infiltra arteria pulmonar	IIIA	Paliativo	TEP	Sepsis de origen respiratorio
7	FPI	73	M	No	Hallazgo radiológico	FBC	No concluyente	LSD (zona no afectada)	IA	Paliativo	Exacerbación de la fibrosis pulmonar	Insuficiencia respiratoria
8	FPI	68	H	Sí	Hallazgo radiológico	BAG-TAC	Adenocarcinoma	LSI (adyacente a enfisema)	IV	Paliativo	TEP	Insuficiencia respiratoria
9	FPI	89	H	Sí	IBA	FBC	Células atípicas indicativas de malignidad	LSD (adyacente a enfisema)	IA	Paliativo	Neumonía	Fallo multiorgánico

AVC: accidente cerebrovascular; BAG-TAC: biopsia con aguja gruesa guiada por tomografía axial computarizada; CFPE: combinación de fibrosis pulmonar y enfisema; FBC: fibrobroncoscopia; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; H/M: hombre/mujer; IBA: infección bronquial aguda; IQ: tratamiento quirúrgico; LID: lóbulo inferior derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo; LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; Mt: metástasis; NA: no aplicable; PET-TC: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada; QT: quimioterapia; RDT: radioterapia; TEP: tromboembolismo pulmonar; USEB-PTBA: ultrasonografía endobronquial con punción transbronquial aspirativa en tiempo real.

la presencia de enfisema ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para su desarrollo<sup>36,37</sup>. Respaldando esta última observación, en casi 2 tercios de nuestros casos con CP, las lesiones se encontraban en áreas de enfisema, en contraste con lo descrito en otros estudios<sup>12,32</sup>. En este sentido, la información acerca de la localización del tumor es limitada en las series publicadas<sup>12</sup>. La mayoría de las neoplasias estaban en los lóbulos superiores, en correspondencia con la cohorte occidental descrita por Girard et al.<sup>18</sup>.

A pesar de que ambas entidades representan un grupo de riesgo para el desarrollo del CP, actualmente no existen recomendaciones en las guías clínicas acerca de la estrategia de cribado en los mismos<sup>22,36</sup>. Por otro lado, la falta de diagnóstico en un tercio de los casos refleja la dificultad de aplicar las pruebas invasivas en estos pacientes por el alto riesgo de complicaciones, dado las alteraciones parenquimatosas que presentan<sup>18</sup>.

En estadios I y II del CP de célula no pequeña, la cirugía radical ofrece la mejor posibilidad de curación<sup>36</sup>. Sin embargo, recientemente han sido publicados varios trabajos que indican un peor pronóstico tanto de los pacientes con CFPE como con FPI, tras la resección quirúrgica, tras una mayor tasa de complicaciones posoperatorias (en especial, la exacerbación aguda de la fibrosis pulmonar y recaída precoz del CP)<sup>14,21,32,34</sup>. En nuestra serie, solo 2 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, por lo cual es difícil extraer conclusiones al respecto. No obstante, el paciente superviviente, y libre de enfermedad hasta la redacción de este artículo, fue sometido a lobectomía, a diferencia del otro caso fallecido en el posoperatorio tardío (en este último, se realizó bilobectomía). Esta observación está en línea con estudios previos que respaldan un tratamiento quirúrgico más conservador en estos pacientes, como la segmentectomía o la lobectomía<sup>21,34,38</sup>.

A pesar de que el 67% de los pacientes con CP se encontraban en estadios I-II, la modalidad de tratamiento más empleada fue el tratamiento paliativo. El tratamiento con quimioterapia o radioterapia (2 casos en ambos tratamientos) tampoco representó una opción terapéutica efectiva. La complicación más frecuente en los pacientes con CP fue la exacerbación de la fibrosis pulmonar, la cual es también un acontecimiento comúnmente descrito en las series publicadas<sup>13,34,38</sup>.

En el presente estudio, el CP redujo de manera significativa la supervivencia de los pacientes y se asoció a un riesgo de mortalidad 6 veces mayor con respecto a los pacientes sin CP. En concordancia con nuestros hallazgos, Tomassetti et al.<sup>34</sup> comunicaron una *hazard ratio* de 7 en una cohorte de 186 pacientes con FPI. En otro estudio reciente, el CP fue un predictor significativo de muerte en el «comorbido» de pacientes con FPI<sup>33</sup>.

La CFPE *per se* ha sido identificada por algunos autores como factor pronóstico independiente de recaída de CP y de supervivencia<sup>14</sup>. Girard et al.<sup>18</sup> confirmaron el pronóstico desfavorable del CP en estos pacientes, en línea con nuestros resultados y con los de los estudios en las cohortes asiáticas.

En cuanto a la mortalidad global, no encontramos diferencias significativas entre los pacientes con CFPE y FPI, hallazgo que está en consonancia con lo observado por Jankowich y Rounds<sup>39</sup> en un estudio con una muestra y un seguimiento similares a la nuestra. Al respecto, la mayoría de los estudios disponibles hasta el momento reconocen que la ya comprometida supervivencia de ambas entidades es sustancialmente afectada por las comorbilidades extrapulmonares (enfermedad cardiovascular, incluyendo la HP, el reflujo gastroesofágico y el CP<sup>3,4,6,9-21,32-34</sup>). Los nuevos fármacos aprobados para el tratamiento de la FPI (pirfenidona y nintedanib) abren un nuevo escenario en este sentido, pudiendo modificar la historia natural de la enfermedad<sup>40</sup>. Serán necesarios estudios futuros que comparen cohortes históricas que analicen la influencia de estos tratamientos en la supervivencia y sobre la incidencia de comorbilidades.

Reconocemos que nuestro estudio presenta algunas limitaciones que condicionan la generalización de los resultados. En primer lugar, el haber sido realizado en un solo centro y su diseño retrospectivo pueden introducir limitaciones en el análisis de los datos. Debido a que el objetivo principal era analizar la influencia del CP en la mortalidad de los pacientes con CFPE y FPI por primera vez en una serie española, los hallazgos presentados responden a la pregunta de la investigación. Segundo, no podemos establecer la influencia de los nuevos tratamientos antifibróticos aprobados recientemente sobre la incidencia del CP ni en la supervivencia global de la serie. Creemos que este hecho no afecta a los resultados presentados debido al escaso número de pacientes tratados incluidos en la muestra en el momento del reclutamiento. Por último, se estudian 2 grupos relativamente reducidos de pacientes, con las consiguientes limitaciones de las comparaciones efectuadas y de la extrapolación de los resultados. Sin embargo, pensamos que se adecua a los pacientes manejados en la *vida real* en los hospitales de tercer nivel de nuestro medio. La colaboración investigativa y los registros multicéntricos nacionales son necesarios para aportar más información al respecto.

En conclusión, nuestros resultados muestran que en pacientes con CFPE y FPI el CP es una complicación que aumenta de forma ostensible la mortalidad de los mismos. Estos pacientes presentan una mayor vulnerabilidad a producir complicaciones relacionadas con el tratamiento oncoespecífico elegido, incluso tras el manejo paliativo. Es necesario que en las guías clínicas tomen en cuenta estas consideraciones, para una mejor estandarización del abordaje diagnóstico y terapéutico del CP en estos pacientes.

## Financiación

Karina Portillo Carroz es beneficiaria de una beca ayuda para la investigación de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (2013) y de una beca EPID-futuro patrocinada por Roche (2013).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Cottin V, Nunes H, Brillet P, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: A distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586–93.
- Brillet PY, Cottin V, Letoumelin P, Landino F, Brauner MW, Valeyre D, et al. Combined apical emphysema and basal fibrosis syndrome (emphysema/fibrosis syndrome): CT imaging features and pulmonary function tests. *J Radiol*. 2009;90:43–51.
- Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: Decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136:10–5.
- Cottin V, le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35:105–11.
- Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology*. 2010;15:265–71.
- Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: A review. *Chest*. 2012;141:222–31.
- Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103:1209–15.
- Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, Kanauchi T, Ueda M, Hoshi T, et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2010;155:843–8.
- Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology*. 2011;16:326–31.
- Lee CH, Kim HJ, Park CM, Lim KY, Lee JY, Kim DJ, et al. The impact of combined pulmonary fibrosis and emphysema on mortality. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:1111–6.

11. Kishaba T, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yoshida K, Tanaka M, Yamashiro S, et al. A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMJ Open*. 2012;2:e000988.
12. Kwak N, Park CM, Lee J, Park YS, Lee SM, Yim JJ, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med*. 2014;108:524–30.
13. Minegishi Y, Kokuho N, Miura Y, Matsumoto M, Miyana A, Noro R, et al. Clinical features, anti-cancer treatments and outcomes of lung cancer patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Lung Cancer*. 2014;85:258–63.
14. Kumagai S, Marumo S, Yamanashi K, Tokuno J, Ueda Y, Shoji T, et al. Prognostic significance of combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients with resected non-small-cell lung cancer: A retrospective cohort study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:e113–9.
15. Mimae T, Suzuki K, Tsuboi M, Nagai K, Ikeda N, Mitsudomi T, et al. Surgical outcomes of lung cancer in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Ann Surg Oncol*. 2015;Suppl 3:S1371–9.
16. Fukui M, Suzuki K, Matsunaga T, Oh S, Takamochi K. Outcomes of lung cancer resection for patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Surg Today*. 2016;46:341–7.
17. Sato S, Koike T, Hashimoto T, Ishikawa H, Okada A, Watanabe T, et al. Surgical outcomes of lung cancer patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema and those with idiopathic pulmonary fibrosis without emphysema. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;22:216–23.
18. Girard N, Marchand-Adam S, Naccache JM, Borie R, Urban T, Jouneau S, et al. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema: A series of 47 Western patients. *J Thorac Oncol*. 2014;9:1162–70.
19. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:5–8.
20. Le Jeune I, Gribbin J, West J, Smith C, Cullinan P, Hubbard R. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med*. 2007;101:2534–40.
21. Watanabe A, Miyajima M, Mishina T, Nakazawa J, Harada R, Kawaharada N, et al. Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61:254–61.
22. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:343–53.
23. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:1219–63.
24. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11:39–51.
25. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, editores. World Health Organization Classification of Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO classification of tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
26. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:636–43.
27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–38.
28. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26:511–22.
29. American Thoracic Society Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statements: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
30. Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Antó JM, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1998;11:1354–62.
31. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NS, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:962–9.
32. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: A clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:626–33.
33. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwylter J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2016;11:e0151425.
34. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015;147:157–64.
35. Portillo-Carroz K, Roldán Sanchez J, Morera Prat J. Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:646–51.
36. Villar Álvarez F, Muguza Trueba I, Belda Sanchis J, Molins López-Rodó L, Rodríguez Suárez PM, Sánchez de Cos Escuin J, et al. Sumario ejecutivo de las recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:378–88.
37. De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest*. 2007;132:1932–8.
38. Joo S, Kim DK, Sim HJ, Lee GD, Hwang SK, Choi S, et al. Clinical results of sublobar resection versus lobectomy or more extensive resection for lung cancer patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Dis*. 2016;8:977–84.
39. Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung*. 2010;188:365–73.
40. Antoniou KM, Wuyts W, Wijsenbeek M, Wells AU. Medical therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37:368–77.