

# CÁNCER DE PULMÓN METACRÓNICO ASOCIADO CON ENFISEMA BULLOSO BILATERAL. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Autores: García O.<sup>(1)</sup>; Rosales A.<sup>(2)</sup>; Rivero H.<sup>(3)</sup>; Patane K.<sup>(4)</sup>; Werbach A.<sup>(5)</sup>; Raya M.<sup>(6)</sup>  
Hospital Maria Ferrer. CABA

(1) Alumno de la Carrera de Especialista de Cirugía Torácica de la Universidad de Buenos Aires, Sede Hospital Maria Ferrer.

(2) Cirujano de Staff del Servicio de Cirugía del Hospital Maria Ferrer.

(3) Jefe de Unidad Quirúrgica Hospital Maria Ferrer.

(4) Jefa de Departamento Clínico Quirúrgico Hospital Maria Ferrer.

(5) Médica de Staff del Servicio de Anatomía Patológica Hospital Maria Ferrer.

(6) Jefa de Servicio del Servicio de Anatomía Patológica Hospital Maria Ferrer.

## Introducción.

El enfisema bulloso se describe como la pérdida de la integridad del parénquima pulmonar que da como resultado la formación de múltiples y grandes espacios aéreos. Korol sugirió por primera vez la asociación entre el enfisema pulmonar y el carcinoma broncogénico. Algunos investigadores han sugerido una posible asociación entre el cáncer de pulmón y patología bullosa. Sin embargo, ningún estudio de rigor pudo demostrar una relación entre ambas patologías [1; 2]. Su correlación cancerígena aún no se comprende, pero algunas características clínicas peculiares son dignas de mención, más aún en los casos de tumores sincrónicos o metacrónicos, siendo pocos los reportes de estas entidades asociadas. El propósito de esta presentación es tratar de aclarar estas características clínicas y correlacionar nuestro caso, con otros trabajos, en la búsqueda de encontrar correlaciones entre ambas entidades.

## Caso Clínico

Paciente de 64 años con antecedentes médicos de hipertensión arterial, Ex tabaquista 60 P/Y, EPOC. En 2017 presentó un neumotórax espontáneo, por lo cual se realizó avenamiento pleural derecho. Por presentar falla de expansión con dicha técnica, se realizó una remodelación pulmonar, quedando en control se detecta un nódulo sospechoso en pre-test por lo cual se decidió completar la cirugía con una lobectomía superior derecha. El segundo informe anatomopatológico informó un adenocarcinoma predominantemente papilar con patrones micropapilar (10%), sólido (15%) y cribiforme (5%) del lóbulo superior derecho. La pleura visceral y la parietal se encontraban libres de infiltración neoplásica. El margen bronquial se encontraba libre. El resto del parénquima pulmonar presentaba fibroesclerosis y enfisema. Los ganglios linfáticos peribronquiales, N°7 y N°4 presentaban hiperplasia folicular. pT1c(2,5 X 2 X 2,4 cm), pN0, pMx.

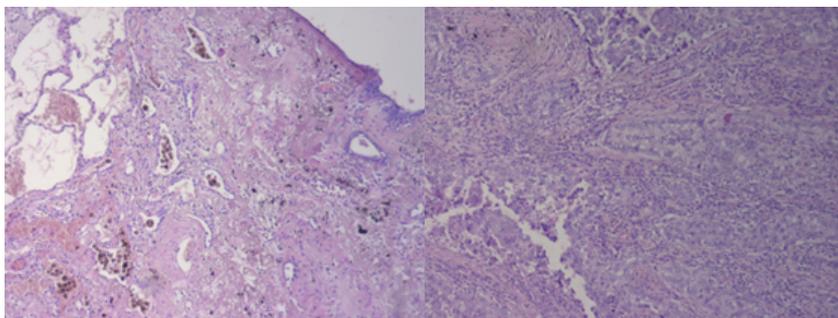


Foto 1: Complejo bulloso subpleural. Tinción: hematoxilina y eosina. Aumento: 10X. (2017).

Foto 2: Adenocarcinoma pulmonar variante sólido. Tinción: hematoxilina y eosina. Aumento: 10X. (2017)

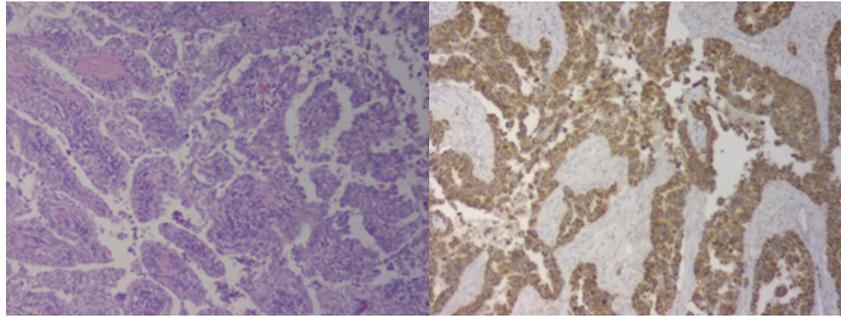
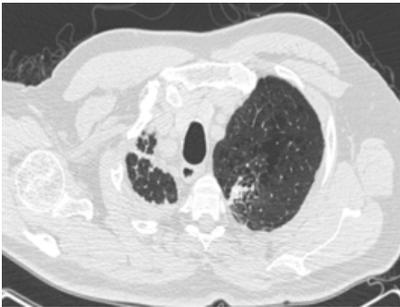


Foto 3: Adenocarcinoma pulmonar variante papilar. Tinción: hematoxilina y eosina. Aumento: 10X. (2017)

Foto 4: Técnica de inmunohistoquímica TTF1 +. Aumento: 10X. (2017)

Se realizó inmunohistoquímica con el sistema biotina-estreptavidina, con los siguientes resultados: Citoqueratina 7: Positivo; TTF1: Positivo; CDX2: Negativo. Adherencia de pared posterior: Fragmentos de parénquima pulmonar con enfisema, bullas y pleuritis crónica fibrosa. Segmento apical del lóbulo inferior derecho: Enfisema bulloso con pleuritis crónica.

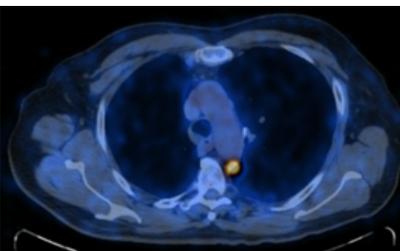
Mientras el paciente se encontraba en seguimiento por su patología bullosa intercorre con neumotórax contralateral en el año 2021, por lo que se realizó un avenamiento pleural y posteriormente estudios con TAC y PET TC.



*Tac (Figura V) informa engrosamiento pleurales bi-apicales con extensión parenquimatosa en el segmento apicoposterior del lóbulo superior izquierdo. Se observan tractos fibrosos de morfología pseudonodular y tracto fibroso cicatrizal en LSD asociado a elevación del hemidiafragma.*

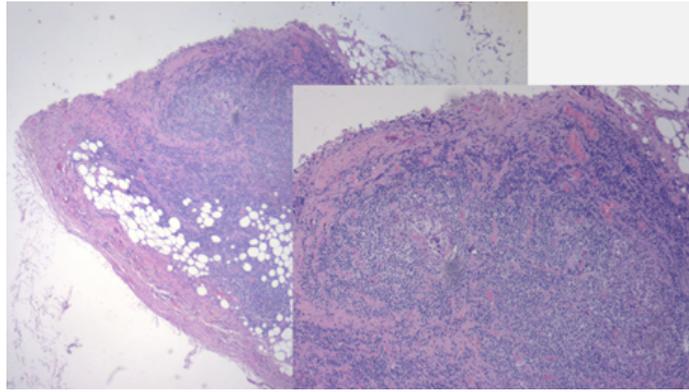


*PET (Figura VI; VII) Se evidencian cambios postquirúrgicos en ambos pulmones. En la región paravertebral izquierda, en contacto con la sutura mecánica y en la pared posterior de la aorta, se visualiza una imagen nodular hipermetabólica (SUV 7.9), con densidad de partes blandas, de 14x11 mm en el plano axial. La lesión contacta y probablemente infiltra la pleura adyacente.*



Se realizó una videotoracoscopía diagnóstica con resección segmentaria de la lesión en el lóbulo superior izquierdo con linfadenectomía, si bien la congelación intraoperatoria fue negativa para células neoplásicas, la pieza quirúrgica en diferido informó dos focos microscópicos (de 4 y 2 mm de diámetro) de adenocarcinoma pulmonar. Con pruebas de inmunohistoquímica que informaron un TTF1: positivo; y un p 63: negativo. Posterior se reevalúa la pieza quirúrgica en la cual se informa en "Segmento de lóbulo superior izquierdo": se recibe segmento pulmonar de 7 x 3 x 2 cm con sutura mecánica lineal. Dos focos microscópicos (4mm y 2 mm) de adenocarcinoma pulmonar. Resto del parénquima pulmonar con fibrosis y blebs subpleurales. Con pruebas de inmunohistoquímica presenta TTF1: positivo; p 63: negativo. En los focos para aórticos que presentaban captación no se visualizaron células neoplásicas, los ganglios linfáticos fueron negativos.

Se presentó el caso en comité de tumores intrahospitalarios y se decidió control clínico del paciente al interpretarse como un tumor metacrónico múltiple de pulmón.



*Imagen VIII: Infiltración subpleural por Adenocarcinoma pulmonar (tumor diagnosticado 2022). Hematoxilina y eosina (H&E) aumento 4X y 10X*

## Discusión

El primer caso de cáncer de pulmón asociado con enfermedad pulmonar ampollosa fue publicado en 1951 por Bass y Singer [3]. En 1968, Goldstein et al. describieron una serie de casos, donde reportaron una incidencia del 3,8 % de carcinoma pulmonar asociado a bullas (18 casos presentaron carcinoma pulmonar de 411 casos de pacientes con bullas) (2). Un análisis retrospectivo realizado por Kaneda M. y col. informaron una incidencia parecida en su serie de casos, con un 3.5% (19/545 casos) de cáncer de pulmón asociado a patología bullosa en pacientes que se sometieron a cirugía (5). Stoloff et al calcularon que el riesgo relativo de desarrollar un cáncer de pulmón en los pacientes con enfermedad bullosa era 32 veces mayor que el de los pacientes que carecían de esta condición [4].

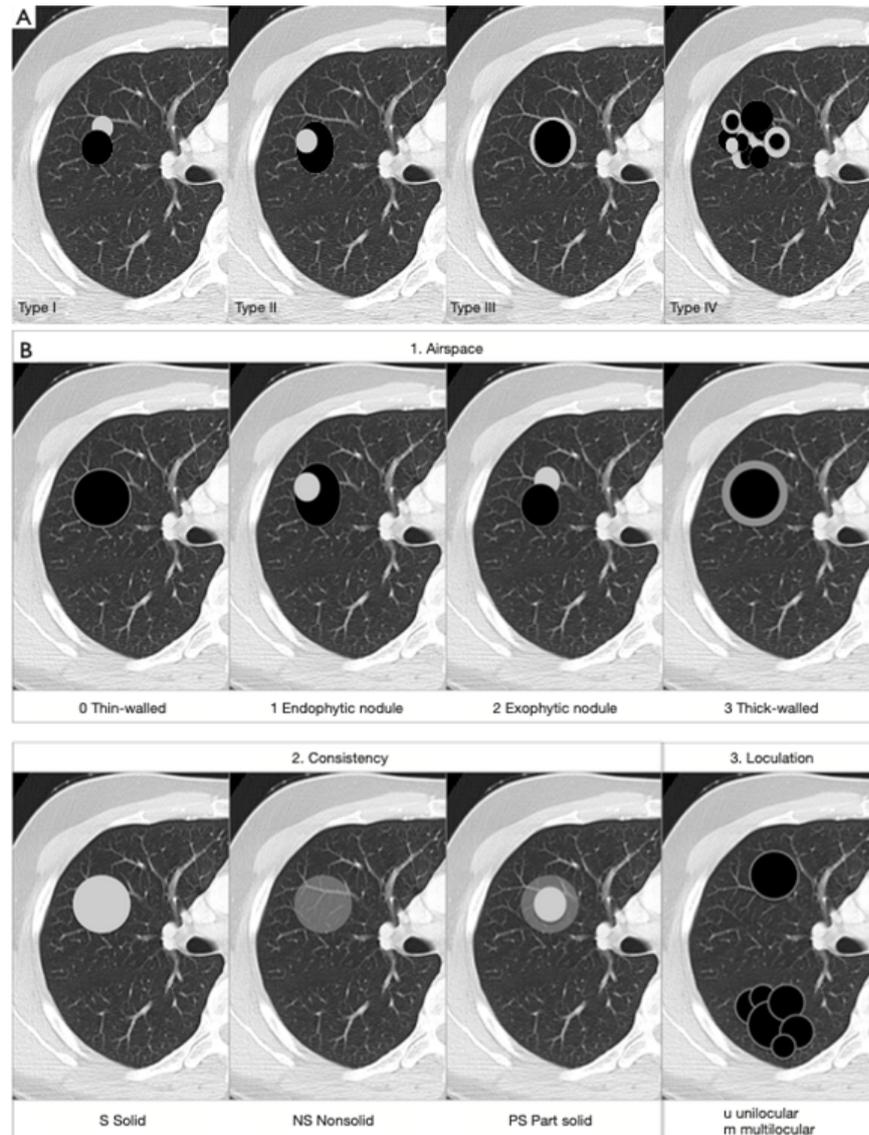
Según el informe del "Japanese joint committee of lung cancer registry" la incidencia de los diferentes tumores asociados a la patología bullosa es la siguiente: ADC (adenocarcinoma) 63,3%; AEC (carcinoma adenoescamoso) 1,6%; CS (carcinoma escamoso) 28,4 % y carcinoma de células grandes 3,6% [6].

Aunque el mecanismo carcinogénico de la enfermedad pulmonar bullosa sigue siendo incierto, se han postulado varias hipótesis. Goldstein y col. sostienen que los factores constitucionales pueden causar la patología bullosa y al mismo tiempo, también pueden predisponer al paciente a padecer cáncer de pulmón [2]. Kaneda M. y col. analizaron una serie de 95 casos, e infirieron que los radicales libres oxidativos que provienen del humo del cigarrillo son responsables del daño al ADN, y que van a estar relacionados con el desarrollo de cáncer de pulmón y de la formación de las bullas [7]. En dicha serie de casos solo se reportaron 2 mujeres, si bien esto puede atribuirse a una diferencia en el hábito de fumar entre el hombre y la mujer, la enfermedad pulmonar bullosa en la mujer es poco frecuente (5). Otras teorías suponen que la acumulación de múltiples alteraciones genéticas subyacen a la carcinogénesis pulmonar inducida por el tabaquismo [8]

El término "cánceres de pulmón en lesiones quísticas del espacio aéreo" representa un grupo morfológicamente heterogéneo de lesiones en las que un cáncer de pulmón primario se manifiesta en la tomografía computada (TC) dentro del componente quístico del espacio aéreo (ej: patología bullosa). En el año 2006 Maki et al. fueron los primeros en describir un sistema de clasificación para los cánceres de pulmón asociados a los espacios aéreos quísticos [9]. Este sistema fue modificado posteriormente por Mascalchi y recientemente por Fintelmann y colegas (Figura 1). Mascalchi et al. describen un sistema de clasificación con cuatro subtipos morfológicos (Figura 4A) [10]. En el Tipo I hay un nódulo que linda con la pared del quiste. En el Tipo II, el nódulo también surge de la pared del quiste pero se proyecta en la luz del quiste. En el Tipo III hay una densidad de tejido blando que se extiende a lo largo de la pared del espacio aéreo quístico o un engrosamiento de la pared de forma difusa. Tipo IV la lesión tiene numerosos quistes pequeños, intercalados con vidrio esmerilado o consolidación; (B) ilustración que muestra el sistema de clasificación adaptado según Fintelmann et al. [11] (Figura 6)

La enfermedad bullosa, tanto como una bulla gigante o un quiste pulmonar, es una entidad bien conocida, pero a menudo se maneja de forma conservadora sin tener en cuenta la importancia de sospechar la coexistencia de una potencial patología neoplásica subyacente. [2; 4]

Pan X. y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo con 30 pacientes con cáncer de pulmón asociado a lesiones quísticas del espacio aéreo en el cual 22 pacientes presentaron un adenocarcinoma invasivo (IAC). La TC reveló sombras de espesor desigual en la pared interna de los espacios aéreos quísticos. La proporción de nódulos de opacidad en vidrio esmerilado con componente sólido fue superior al 30%. A su vez detectó adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA) en 8 casos, en los que la TC reveló sombras traslúcidas de tipo vacuolización bien definidas. Además, hubo 4 casos de carcinoma de células escamosas y 1 caso de carcinoma adenoescamoso. Las lesiones se manifiestan como una sola sombra quística en el espacio aéreo en la mayoría de los casos o con una pared quística gruesa. Los nódulos crecen localmente y típicamente sobresalen hacia el espacio aéreo quístico; en particular, no había nódulos con vidrio esmerilado circundantes [12].



**Figura IV:** Clasificación. (A) Ilustración de los 4 tipos de cánceres de pulmón asociados con lesiones quísticas del espacio aéreo según el sistema de clasificación de Mascacchi et al. [10]. El tipo I es un nódulo exofítico en situación periférica con lesión quística del espacio aéreo. En el Tipo II, el nódulo muestra un crecimiento endofítico en la pared del quiste. En el Tipo III hay engrosamiento (parcial) del quiste y en el Tipo IV la lesión tiene numerosos quistes pequeños, intercalados con vidrio esmerilado o consolidación; (B) ilustración que muestra el sistema de clasificación adaptado según Fintelmann et al. [11] definiendo 3 características (espacio aéreo, morfología de la lesión y número de loculación) para cada tumor.

Sumado a lo ya mencionado la incidencia de cánceres de pulmón primarios múltiples (MPLCs) en las series clínicas notificadas oscila entre el 1 % y el 7 % [13] de todos los cánceres de pulmón. Recientemente, los estudios en autopsias han revelado que dicha incidencia sería mayor con una incidencia que oscila entre el 3,5 % y el 14 % [14]. Diferenciar el adenocarcinoma de pulmón primario doble sincrónico (SDPLA) de la metástasis intrapulmonares (IPM) tiene importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. Sin embargo, cuando dos tumores que comparten características histológicas comunes y existen simultáneamente en los pulmones, su clasificación como metástasis o como tumores primarios separados se vuelve un desafío. [13, 14]

El diagnóstico y el manejo de los MPLC sigue siendo controvertido, ya que actualmente no existe un estudio de diagnóstico sólido capaz de hacer una distinción clara entre la enfermedad primaria múltiple y la enfermedad metastásica. En su lugar, se recomienda una síntesis integral de evidencia multidisciplinaria, lo que deja espacio para juicios en casos equívocos.

Cuando las diferencias de tamaño, la tasa de crecimiento y la histología de múltiples lesiones son demasiado pequeñas para justificar un diagnóstico definitivo, el perfil de las alteraciones genómicas podría revelar el estado de clonalidad de estas lesiones. El proyecto TRACERx rastreó la evolución del NSCLC en pacientes en etapa inicial y descubrió que las mutaciones conductoras en EGFR, MET, BRAF y TP53 casi siempre eran clonales. [15]

Otro estudio comparó las mutaciones en EGFR, KRAS, ALK y BRAF entre pacientes con tumores primarios de pulmón y metástasis en 25 pacientes con cáncer de pulmón, y la concordancia mutacional alcanzó el 96% [16]

Ya en 1975, Martini y Melamed propusieron para diferenciar los tumores primarios de pulmón de las metástasis un estándar que se basa en la experiencia e incluye la consideración de los principales tipos histológicos involucrados, el intervalo de tiempo y la ubicación de los tumores (17). Sin embargo, el esquema de Martini y Melamed no ha logrado superar a la evaluación patológica de la lesión (8). Aunque la evaluación patológica combinada con perfiles moleculares o genéticos sigue siendo el gold standard para distinguir un segundo cáncer de pulmón primario (SPLC) de una metástasis pulmonar (PM), todos los métodos de diagnóstico precisos se basan en la biopsia o la resección quirúrgica a pesar de que estas operaciones no siempre pueden realizarse. Las características clínicas y descripción de los métodos de diagnóstico pre quirúrgicos antes del tiempo operatorio pueden ser un buen método alternativo para distinguir las SPLC de las PM. La distinción entre SPLC y PM es vital para que los médicos formulen métodos de tratamiento y para el pronóstico con mayor precisión.

Los tumores de pulmón metastásicos se consideran la etapa final de la enfermedad y el tratamiento es paliativo en la mayoría de los casos. (18,19).

La supervivencia de los pacientes con SPLC es similar al de los pacientes con cáncer de pulmón primario (20). Sin embargo, estos pacientes pueden obtener más beneficios de la cirugía en la etapa inicial. Por lo tanto, los casos de SPLC y cáncer de pulmón metastásico deben distinguirse para determinar qué tratamiento aplicar (21,22).

## Conclusión

En conclusión, el cáncer de pulmón primario que se desarrolla en el tejido pulmonar de pacientes con enfermedad bullosa es raro. En un paciente con enfermedad bullosa es importante la evaluación, tanto pre como postoperatoria, con TC (y en caso de contar con el recurso también con PET-TC) para evaluar la posible asociación con un carcinoma pulmonar. Sin embargo, aún no contamos con un estudio representativo que nos ayude a dilucidar características de la patología bullosa asociada al cáncer de pulmón. En el caso reportado en nuestra institución esto se encuentra potenciado por presentar enfermedad bullosa de forma bilateral, duplicando de forma inicial el riesgo de presentar patología.

## Bibliografía

1. Bass HE, Singer E. Co-existing lobar adenocarcinoma and cystic disease of the lung. *Ann Intern Med* 1951;34:498–507.
2. GoldsteinMJ, SniderGL, LibersonM, PoskerRM. Bronchogenic carcinoma and giant bullous disease. *Ann Rev Respir Dis* 1968;97:1062–1070.
3. Bass HE, Singer E. Co-existing lobar adenocarcinoma and cystic disease of the lung. *Ann Intern Med* 1951;34:498–507.
4. Stoloff IL, Kanofsky P, Magilner L. The risk of lung cancer in males with bullous disease of the lung. *Arch Environ Health* 1971; 22: 163-7.
5. Kaneda M, Tarukawa T, Watanabe F, Adachi K, Sakai T, Nakabayashi H. Clinical features of primary lung cancer adjoining pulmonary bulla. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Jun;10(6):940-4. doi: 10.1510/icvts.2010.233551. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20299444.
6. Japanese joint committee of lung cancer registry. Lung cancer in Japan: Analysis of lung cancer registry for resected cases in 1999. (In Japanese) *Jap J Lung Cancer* 2007;47:299–311.
7. Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect*. 1985;64:111–126.
8. Osada H, Takahashi T. Genetic alterations of multiple tumor suppressors and oncogenes in the carcinogenesis and progression of lung cancer. *Oncogene*. 2002;21: 7421–7434.
9. Maki D, Takahashi M, Murata K, et al. Computed tomography appearances of bronchogenic carcinoma associated with bullous lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:447-52.
10. Mascalchi M, Attinà D, Bertelli E, et al. Lung cancer associated with cystic airspaces. *J Comput Assist Tomogr* 2015;39:102-8.
11. Fintelmann FJ, Brinkmann JK, Jeck WR, et al. Lung 33. Cancers Associated with cystic airspaces: natural history, pathologic correlation, and mutational analysis. *J Thorac Imaging* 2017;32:176-88.
12. Pan X, Wang H, Yu H, Chen Z, Wang Z, Wang L, Chen J. Lung cancer associated with cystic airspaces: CT and pathological features. *Transl Cancer Res*. 2020 Jun;9(6):3960-3964. doi: 10.21037/tcr-20-1926. PMID: 35117762; PMCID: PMC8797737.
13. Ferguson MK, DeMeester TR, DesLauriers J, et al. Diagnosis and management of synchronous lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:378-85.
14. Chang YL, Wu CT, Lin SC, et al. Clonality and prognostic implications of p53 and epidermal growth factor receptor somatic aberrations in multiple primary lung cancers. *Clin Cancer Res* 2007;13:52-8.
15. Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, et al. Tracking the evolution of non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:2109–2121. doi:10.1056/NEJMoa1616288.
16. Asmar R, Sonett JR, Singh G, Mansukhani MM, Borczuk AC. Use of oncogenic driver mutations in staging of multiple primary lung carcinomas: a single-center experience. *J Thorac Oncol*. 2017;12:1524–1535. doi:10.1016/j.jtho.2017.06.012
17. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardio-vasc Surg* 1975; 70:606–612
18. Pienia z\_ek M, Pawlak P, Radecka B. Early palliative care of non-small cell lung cancer in the context of immunotherapy. *Oncol Lett* 2020; 20:396.
19. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:584–594
20. Muranishi Y, Sonobe M, Hamaji M, et al. Surgery for metachronous second primary lung cancer versus surgery for primary lung cancer: a propensity score-matched comparison of postoperative complications and survival outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 26:631–637.
21. Zhang R, Wang G, Lin Y, et al. Extent of resection and lymph node evaluation in early stage metachronous second primary lung cancer: a population-based study. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9:33–44.
22. Ko K-H, Huang H-K, Chen Y-I, et al. Surgical outcomes of second primary lung cancer after the extrapulmonary malignancy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146:3323–3332.