

> ORIGINAL

Carcinoma bronquioloalveolar: Un subtipo con mejor pronóstico

Isaura Parente Lamelas¹, José Abal Arca², José Manuel García Pazos², Manuel Tumbeiro Novoa², Jaime Antonio Pavón Freire², María Jesús García García³, Pedro Marcos Velázquez²

¹Servicio Neumología. Hospital El Bierzo

²Servicio Neumología. Complejo Hospitalario de Ourense

³Servicio Medicina Preventiva. Complejo Hospitalario de Ourense

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El carcinoma bronquioloalveolar (CBA) es un subtipo de adenocarcinoma pulmonar con incidencia variable entre las diferentes series y con mejor pronóstico que otros subtipos de adenocarcinoma.

MÉTODO: Estudio observacional, retrospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de CBA desde 1989 a 2006 en el Complejo Hospitalario de Ourense (CHOU). Todos los pacientes se diagnosticaron mediante citohistología. Se recogieron variables clínicas y epidemiológicas referentes a filiación, antecedentes personales, clínica, hallazgos radiográficos, diagnóstico, tratamiento y supervivencia.

RESULTADOS: El número total de pacientes fue 55, con una mayor proporción de mujeres (59,6%) y una edad media de 68,29 ± 9,75 años. El porcentaje de no fumadores fue de 61,8%. El diagnóstico se obtuvo fundamentalmente por biopsia transbronquial (BTB). Se diagnosticaron en un 41% en estadio precoz. La supervivencia media fue de 5,3 años y al final del estudio el 23,6% estaban vivos.

CONCLUSIONES: El CBA se presenta en edad media adulta, más frecuente en mujeres y no fumadores. La principal herramienta diagnóstica fue la BTB. Hay un alto porcentaje de diagnóstico en estadio precoz. El tratamiento más frecuente fue el paliativo. La supervivencia media fue de 5,3 años, mayor que en otros subtipos de cáncer de pulmón.

PALABRAS CLAVE: Bronquioloalveolar, cáncer de pulmón, epidemiología, supervivencia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es actualmente el cáncer más frecuentemente diagnosticado en el mundo y dentro de los diferentes tipos histológicos, es el adenocarcinoma el que ha experimentado un mayor aumento de incidencia, representando actualmente el 46% de los CP¹. El carcinoma bronquioloalveolar

(CBA) es un subtipo de adenocarcinoma pulmonar cuya incidencia es incierta; en Estados Unidos se estima que ésta varía entre el 5% y el 24% según las series^{1,2} y en nuestro país alrededor del 3%³. Además, esta estirpe de neoplasia pulmonar tiene muchas peculiaridades que lo diferencian del resto de CP.

Correspondencia: Isaura Parente Lamelas. Servicio de Neumología
Complejo Hospitalario de Ourense
C/Ramon Puga 52-54. 32005 Ourense

Correo electrónico: isauraparente@hotmail.com

Entre las características histológicas del CBA destaca que tiene una citología bien diferenciada y su tendencia a crecer respetando los septos alveolares y con preservación de la arquitectura pulmonar subyacente⁴. Hay tres subtipos histológicos de CBA: mucinoso, no mucinoso y mixto o indeterminado⁵, aunque no está claro que esta diferenciación influya en la respuesta al tratamiento o en la supervivencia.

Este subtipo de adenocarcinoma tiene mejor pronóstico y mayor supervivencia que otros tipos de CP, en torno al 65% al año comparado con el 41% del global de CP².

Dado que se trata de una estirpe de carcinoma broncogénico de presentación, evolución y pronóstico no habituales, decidimos revisar las características clínicas, epidemiológicas y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de CBA en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados por citohistología de CBA desde 1989 a 2006 en el Complejo Hospitalario de Ourense (CHOU). La información se obtuvo consultando las bases de datos del Servicio de Documentación Clínica, Anatomía Patológica y del archivo de broncoscopias, a excepción de la fecha de muerte que cuando no aparecía en la historia clínica fue obtenida, o bien por llamada telefónica al domicilio o del *Rexistro de Mortalidad de Galicia*⁶. Establecimos censor (último día de estudio) el 30 de Septiembre del 2008.

Se estableció un protocolo de recogida de datos que incluía: identificación, edad, sexo, antecedente de tabaquismo, síntomas, signos, comorbilidad, manifestaciones radiológicas, hallazgos de la broncoscopia, pruebas diagnósticas, estadificación, tratamiento recibido y fechas de inicio de los síntomas, de inicio del estudio, de cirugía y de fallecimiento. Para la clasificación histológica se siguió la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷. Para el estudio de extensión tumoral se usó la clasificación de Mountain⁸.

Se diseñó una base de datos mediante el programa SPSS 15 y el análisis estadístico se realizó mediante análisis descriptivo. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar, y las cualitativas mediante frecuencias absolutas y porcentajes,

y para determinar la asociación entre sí se empleó la prueba de Chi cuadrado.

Estimamos la supervivencia por el método de Kaplan-Meier⁹, y se realizaron análisis multivariados para identificar factores relacionados con la muerte, basados en el modelo de estimación de riesgos proporcionales de Cox. Las curvas de supervivencia obtenidas se compararon mediante la prueba de Mantel-Haenszel (Log-rank). El nivel de significación estadística se estableció en 0,05.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 55 pacientes, 40,4% hombres y 59,6% mujeres, con una edad media de $68,29 \pm 9,75$ años (rango 38 – 85). El antecedente de tabaquismo estaba presente en el 38,2% de los pacientes. El resto de antecedentes patológicos puede verse en la tabla 1.

Las principales manifestaciones clínicas fueron la tos y el síndrome constitucional (tabla 2). Las manifestaciones radiográficas más frecuentes fueron masa pulmonar y nódulo pulmonar solitario en un 25,5%, atelectasia u obstrucción bronquial en 21,8% y nódulos múltiples en 20%. La radiografía de tórax fue descrita como normal en el 5% de casos.

Tabla 1. Antecedentes patológicos

| | n | % |
|-----------------------|----|------|
| EPOC | 12 | 21,8 |
| NEOPLASIA PREVIA | 7 | 12,7 |
| PATOLOGÍA CARDIACA | 7 | 12,7 |
| NEUMONÍA | 4 | 7,3 |
| PATOLOGÍA NEUROLÓGICA | 2 | 3,6 |

Tabla 2. Síntomas a la presentación

| | n | % |
|------------------|----|------|
| TOS | 31 | 56 |
| SÍNDROME GENERAL | 22 | 40 |
| EXPECTORACIÓN | 15 | 27,3 |
| DOLOR TORÁCICO | 11 | 20 |
| ASINTOMÁTICO | 10 | 18,2 |
| HEMOPTISIS | 7 | 12,7 |

El diagnóstico citohistológico se obtuvo fundamentalmente por fibrobroncoscopia (FBC), a pesar de que sólo en el 12,7% había signos directos o indirectos de neoplasia en la visión directa. En concreto, fue la biopsia transbronquial (BTB) la que permitió el diagnóstico en más de la mitad de los casos (58%).

El 41,8% se diagnosticaron en estadio precoz (I y II), el 12,7% en estadio regional localizado (IIIA y IIIB) y el 45,5% en estadio avanzado (IV). La modalidad terapéutica más frecuente fue el tratamiento paliativo en un 41,8% (figura 1).

Figura 1. Tratamiento realizado

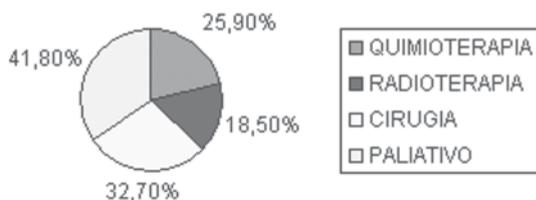


Figura 2. Estimación de supervivencia global

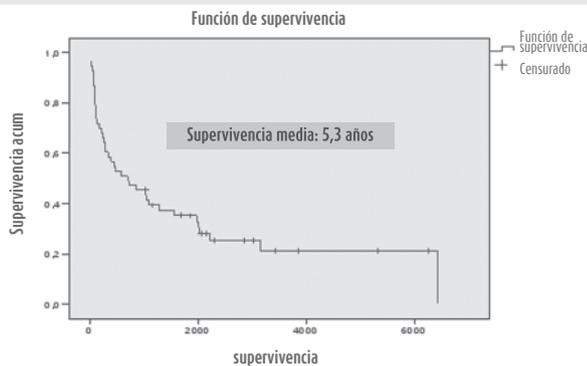
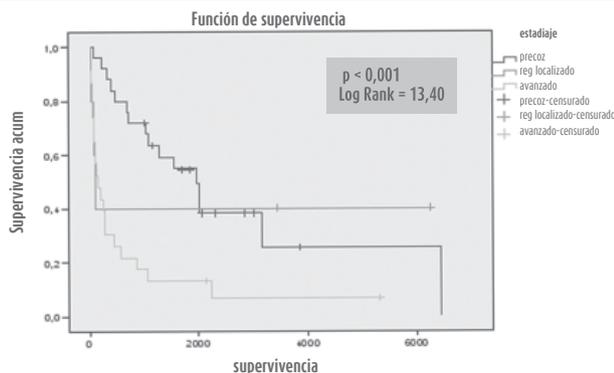


Figura 3. Estimación de supervivencia en función del estadio clínico



La supervivencia media fue de 5,3 años y significativamente mejor en los pacientes en estadio precoz (figura 2 y 3). Al final del estudio estaban vivos el 23,6%. En el análisis multivariado de regresión de Cox, se encontró mayor riesgo de fallecer, de forma significativa, en los pacientes en estadio avanzado (p=0,001).

DISCUSIÓN

El CBA es un subtipo de adenocarcinoma pulmonar con diversas peculiaridades. A diferencia de las series¹⁰ globales en donde el CP es más frecuente en hombres, el porcentaje de mujeres en el CBA se aproxima al 54%². En nuestra serie observamos incluso un porcentaje mayor (59%). El tabaco es el principal factor etiológico del CP. Esto también es válido para el CBA, donde hay trabajos¹¹ que demuestran un aumento del riesgo de 3 a 4 veces en relación con los no fumadores¹⁰, aunque a diferencia de otros subtipos, aproximadamente un tercio de los casos de CBA se observa en pacientes que nunca han sido fumadores^{1,11}. En nuestra serie este porcentaje se eleva al 62%, lo cual pudiera explicarse por predisposición genética, presencia de cicatrices o fibrosis pulmonar, o por tabaquismo pasivo, factores de riesgo que no se han estudiado al tratarse de un estudio retrospectivo¹²⁻¹⁴.

En nuestra serie, todos los pacientes tuvieron confirmación histológica, siendo la FBC, como es habitual, la principal herramienta diagnóstica. El CBA tiene mejor pronóstico que otros tipos de CP², y esto es así tanto de forma global como para cada estadio en particular. Hay estudios que demuestran que para pacientes en estadio I la supervivencia a los 5 años es del 81% - 83%, significativamente mejor que en otros subtipos histológicos, donde el porcentaje descendería al 63% - 65%¹⁵. De igual modo, los pacientes con CBA en estadio avanzado también tienen una supervivencia media mayor (15 meses vs 10 meses)¹⁶. En nuestro estudio también se observa un mejor pronóstico de estos pacientes con respecto a la serie general¹⁷ (supervivencia de 5,3 años frente a 7 meses), y esto es así a pesar de

que casi la mitad de los casos se diagnosticaron en estadio avanzado (45,5%) y el 41,8% sólo recibió tratamiento paliativo. Una de las explicaciones que hemos encontrado a este hecho, es que también tuvimos un porcentaje alto de diagnóstico en estadio precoz (41,8%) y por tanto un elevado número de pacientes fueron candidatos a tratamiento quirúrgico (33%), mientras que en la serie global sólo el 15% recibió cirugía y el diagnóstico en estadio precoz se obtuvo en menos de un 20% de los casos.

Podemos establecer como conclusiones que, en nuestra serie, el CBA es más frecuente en mujeres y no fumadores. La principal herramienta diagnóstica fue la BTB. Hay un alto porcentaje de diagnóstico en estadio precoz. El tratamiento administrado más frecuente fue el paliativo, pero a pesar de esto la supervivencia fue mejor que en otros tipos de CP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barsky SH, Cameron R, Osan KE, Tomita D, Holmes EC. Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic features. *Cancer*. 1994; 73: 1163 - 70.
2. Read WL, Page NC, Tierney RM, Piacirillo JF, Govindan R. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of SEER database. *Lung Cancer*. 2004; 45: 137 - 42
3. López A, Pozi F, Martín JL, Villena V, Sayas J. Carcinoma bronquioloalveolar en España. Un cáncer de pulmón infrecuente y diferente. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42 (8): 399 - 403.
4. Liebow AA. Bronchiolo-alveolar carcinoma. *Adv Intern Med*. 1960; 10: 329 - 358.
5. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon Oxford: IARC press, Oxford University Press (distributor); 2004.
6. Registro de mortalidade de Galicia. Dirección de Saúde Pública. Sergas. Xunta de Galicia.
7. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. Semin Roentgenol* 2005; Apr; 40(2): 90 -7.
8. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997; 111: 1.710 - 1.717.
9. Kaplan E, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958; 53: 457 - 481.
10. Sánchez de Cos J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Hernández J, Castañar AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EPICLICB-2003). *Arch bronconeumol*. 2006; 42(9): 446 - 452.
11. Rolen KA, Fulton JP, Tamura DJ, Strauss GM. Bronchioloalveolar carcinoma (BAC) of the lung is related to cigarette smoking: a case-control study from Rhode Island (RI). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003; 22: 674.
12. Spitz MR, Hsu TC, WU X, Fueguer JJ, Amos CI, Roth JA. Mutagen sensitivity as a biological marker of lung cancer risk in African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995; 4: 99 - 103.
13. Rothschild H, Mulvey JJ. An increased risk for lung cancer mortality associated with sugarcane farming. *J Natl Cancer Inst*. 1982; 68: 755 - 60.
14. Carrión F, Hernández JR. El tabaquismo pasivo en adultos. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38 (3): 137 - 46.
15. Breathnach OS, Kwiatkowski DJ, Finkelstein DM, Godleski J, Sugarbaker DJ, Jonson BE, et al. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung: recurrences and survival in patients with stage I disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121: 42 - 47.
16. Breathnach OS, Ishibe N, Williams J, Linnoila RI, Caporaso N, Johnson BE. Clinical features of patients with stage IIIB and IV bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Cancer*. 1999; 86: 1165 - 73.
17. Abal J, Blanco MA, Marcos P, Férvida JL, López MD, Gil S, Prieto P, Riu M. Cáncer de pulmón en la provincia de Ourense: epidemiología, demoras y supervivencia. *Pneuma*. 2007; 8: 15 - 24.