



## Editorial

## Cáncer de pulmón y enfisema

## Lung Cancer and Emphysema

Jessica Gonzalez y Juan P. de-Torres\*

Departamento de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España



El cáncer de pulmón (CP) es la causa de muerte por enfermedad tumoral más frecuente en varones y mujeres<sup>1</sup>. Debido a que su diagnóstico se realiza en estadios avanzados, se estima que en el 2030 continuará siendo una de las principales causas de muerte. Estudios recientes utilizando la TC de baja dosis de radiación (TCBD) han demostrado que el enfisema es uno de los principales factores de riesgo para su desarrollo.

El diagnóstico del enfisema ha sido tradicionalmente anatomopatológico<sup>2</sup>. Con la TCBD torácico ha sido posible la identificación no invasiva de este proceso patogénico, así como su severidad y distribución. El desarrollo de técnicas de análisis informatizadas permite también cuantificar su grado, incluso antes de que se produzcan alteraciones de las pruebas de función respiratoria. De Torres et al.<sup>3</sup> describieron por primera vez que los pacientes que presentaban enfisema visualmente detectado en la TC, tenían 3 veces más riesgo de padecer CP que aquellos sin enfisema, independientemente de la presencia de EPOC. La cohorte de cribado de CP de Pittsburg (Pittsburg Lung Screening [PLuSS]) en donde también se determinó el enfisema visualmente, obtuvo resultados similares (RR: 3,56; IC 95%: 2,21-5,73)<sup>4</sup>.

La evidencia indica que la manera de determinar la presencia y severidad del enfisema en las TCBD es importante en su relación con el CP. Actualmente hay disponibles *software* de cuantificación del enfisema que determinan su presencia y severidad de manera automática. Un meta-análisis realizado por Smith et al.<sup>5</sup> incluyendo 7 estudios que exploraban la asociación entre el enfisema y el riesgo de CP, comparó la medición cualitativa visual frente a la automática por *software*. El visualmente detectado fue el único factor asociado al riesgo de desarrollar CP. En cuanto a la severidad del enfisema y su relación con el CP, existe controversia encontrándose una relación no lineal en los estudios realizados y solo en aquellos que lo determinan visualmente.

La asociación entre la presencia de enfisema y el riesgo de CP se observa también en individuos que nunca han fumado. Los investigadores del estudio International I-ELCAP compararon la prevalencia de CP en fumadores, exfumadores y nunca fumadores, a los que se realizó cribado de CP mediante una TCBD<sup>6</sup>. Estos observaron que la prevalencia de CP en fumadores con enfisema era similar a la encontrada en los no fumadores con enfisema (2,1

y 2,6%, respectivamente;  $p = 0,61$ ). El análisis multivariante demostró que la presencia del enfisema en no fumadores incrementaba el riesgo de CP significativamente (OR: 6,3; IC 95%: 2,4-19,9). Esta asociación se ha visto apoyada por el estudio de Torres-Duran et al.<sup>7</sup> en el cual analizaron 212 casos de CP con una prevalencia del 30% de déficit de alfa-1-antitripsina (A1AT). Encontraron que el genotipo SS homocigoto se asociaba a un mayor riesgo de CP, aunque ninguno de ellos presentaba enfisema en la TC, sugiriendo que no solo la presencia de enfisema sino el déficit de A1AT están relacionados con el riesgo de desarrollar CP.

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la asociación entre el enfisema y el CP. Ambos tienen como principal causa el consumo de tabaco. Con cada inhalación se liberan más de 4.000 productos que generan especies reactivas de oxígeno con su consiguiente estrés oxidativo e inflamación crónica en el pulmón que perdura más allá del cese del hábito tabáquico. Esto produce un desequilibrio entre la producción de proteínas que degradan la matriz celular y la acción de las anti-proteinasas, con la consiguiente activación de la cascada inflamatoria, siendo el neutrófilo, el linfocito y el macrófago los responsables de la liberación de los distintos mediadores inflamatorios. Esta inflamación crónica incontrolada puede ocasionar apoptosis celular, pero también desencadenar fenómenos reparativos, involucrando a las células madres broncoalveolares asociadas a la membrana basal que intentan reparar los daños causados<sup>8</sup>. Debido a la inflamación crónica y a los constantes daños, dichas células trabajan bajo presión permanente para proliferar, repoblar y reparar el pulmón dañado, existiendo una línea muy fina entre la proliferación sin control y la generación de mutaciones cancerígenas. En los pacientes con enfisema, el aclaramiento mucociliar se ve afectado, acumulándose los carcinógenos y generando en esas zonas un contacto más estrecho de los mismos. En dichas zonas enfisematosas, además, los niveles de oxigenación alveolar son menores induciendo la expresión de factores de transcripción inducibles por hipoxia (hypoxia-inducible factor [HIF]) asociados al desarrollo de CP. Por último, se han descrito, en la literatura, genes comunes para el desarrollo del CP y el enfisema, independientes del hábito tabáquico. Estos incluyen diferentes mecanismos: epigenéticos, alteración de la regulación de microRNA, acortamiento de los telómeros y de la respuesta inmune adaptativa.

Recientemente se ha propuesto y validado un sistema de puntuación de cribado del CP (LUCSS) para identificar pacientes con EPOC de alto riesgo en 2 cohortes de cribado de España (P-IELCAP)

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jpdetorres@unav.es](mailto:jpdetorres@unav.es) (J.P. de-Torres).

y Estados Unidos (PLUSS) que incluye la edad, el índice de masa corporal, el índice paquetes-año y la presencia de enfisema visual en la TCBD<sup>9</sup>. Los pacientes se clasifican en 2 categorías: bajo riesgo (0-6 puntos) o alto riesgo ( $\geq 7$  puntos). Estos últimos presentan un riesgo de diagnóstico de CP 3 veces superior a los de bajo riesgo (RR: 3,5; IC 95%: 1,7-7,1). Para facilitar su aplicación clínica y evitar la realización de una TCBD, se ha propuesto un nuevo sistema de puntuación (llamado EPOC-LUCSS-DLCO) donde se substituye el enfisema radiológico por la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Con este sistema se clasifican los pacientes en bajo riesgo (0-3 puntos) y alto riesgo (3,5-8 puntos). Este último grupo muestra un incremento de muerte por CP de 2,4 veces comparado con el grupo de bajo riesgo (IC 95%: 2,0-2,7)<sup>10</sup>.

El mensaje más importante es que el enfisema radiológico se postula como uno de los más potentes biomarcadores asociado al riesgo de desarrollar CP. Su búsqueda específica en poblaciones de riesgo está justificada porque permite clasificar el riesgo de nuestros fumadores, ya sea con índices clínicos que incluyan la realización de TCBD o bien funcionales con la determinación de la DLCO.

### Financiación

Para la realización de este manuscrito se ha recibido financiación de las siguientes agencias: Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad y del European Regional Development Fund (ERDF) «Una manera de hacer Europa»; y de los Proyectos PI04/2404, PI07/0792, PI10/01652, PI11/01626, del Instituto de

Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Gobierno de España.

### Bibliografía

1. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al., GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:2287-323.
2. Anderson AE, Hernández JA, Eckert P, Foraker AG. Emphysema in lung macrosections correlated with smoking habits. *Science*. 1964;144:1025-6.
3. 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.
4. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:738-44.
5. Smith BM, Pinto L, Ezer N, Sverzellati N, Muro S, Schwartzman K. Emphysema detected on computed tomography and risk of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2012;77:58-63.
6. Henschke CI, Yip R, Boffetta P, Markowitz S, Miller A, Hanaoka T, et al. CT screening for lung cancer: Importance of emphysema for never smokers and smokers. *Lung Cancer*. 2015;88:42-7.
7. Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, Abal-Arca J, Leiro-Fernández V, Montero-Martínez C, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and lung cancer risk: A case-control study in never-smokers. 2015;10:1279-84.
8. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13:233-45.
9. de-Torres JP, Wilson DO, Sánchez-Salcedo P, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:285-91.
10. de-Torres JP, Marín JM, Casanova C, Pinto-Plata V, Divo M, Cote C, et al. Identification of COPD Patients at High Risk for Lung Cancer Mortality Using the COPD-LUCSS-DLCO. *Chest*. 2016;149:936-42.