

# Importancia de la rebiopsia en largos supervivientes de CPNM.

Ruiz Ramírez F., García Obrero M., López Moreno M., Galán Moral, R.  
Servicio Oncología Médica. GAI-CR.

## Resumen

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más incidentes en nuestro medio. Clásicamente se ha asociado a una alta tasa de mortalidad. Sin embargo, la llegada de la inmunoterapia ha cambiado esta situación, por lo que podemos hablar por primera vez de largos supervivientes. Esta mejora del pronóstico ha provocado un aumento de la tasa de segundas neoplasias, tal y como podemos observar en estudios como el de Felipe Villar Álvarez et al, Apuntes sobre recidivas y segundos tumores en el cáncer de pulmón, lo que dificulta el manejo terapéutico de estos pacientes y complica la toma de decisiones en el ámbito clínico dada la ausencia de datos publicados (no disponemos de datos de nuestro servicio en cuanto a este particular).

Lung cancer is one of the most common malignancies in our setting. It has traditionally been associated with a high mortality rate. However, the arrival of immunotherapy has changed this situation, so we can speak for the first time of long-term survivors. This improvement in the prognosis has led to an increase in the rate of second malignancies, as can be seen in studies such as that of Felipe Villar Álvarez et al., Notes on relapses and second tumors in lung cancer, which makes therapeutic management of these patients difficult and complicates decision-making in the clinical setting given the lack of published data (we do not have data from our service regarding this particular issue).

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón, Inmunoterapia, Largos supervivientes

**Keywords:** Lung cancer, Immunotherapy, Long survivors

Correspondencia: fatimaruizramirez1995@gmail.com

## 1. Introducción

El cáncer de pulmón es uno de los tumores más incidentes en nuestro medio, pero menos prevalentes, por su gran agresividad. La llegada de la inmunoterapia ha modificado la evolución natural de la enfermedad, aumentando el porcentaje de pacientes que permanecen vivos más allá de 5 años del diagnóstico primario, con la posible aparición de segundas neoplasias y donde la toma de decisiones es compleja. Con nuestro caso clínico queremos exponer la importancia de la rebiopsia en largos supervivientes con CPNM.

## 2. Caso Clínico

Mujer de 57 años, fumadora de más de 40 paquetes/año. En 2013 consulta por tos irritativa de meses de evolución y hemoptisis de reciente aparición. En la radiografía de tórax se objetiva lesión

paratraqueal derecha y otra basal izquierda. En la tomografía toraco-abdominal se confirma la presencia de una masa sólida con marcada necrosis en su interior y realce periférico de contraste, de bordes infiltrativos, en segmento apicoposterior del lóbulo superior derecho, adyacente a pleura periférica posterior sin afectación ósea (60,2 mm × 44,1 mm). Asimismo, en lóbulo inferior izquierdo, se identifica otra lesión sólida similar de contornos infiltrativos (40,6 mm × 34 mm), y micronódulos pulmonares bilaterales, sugestivos de metástasis.

Se realiza broncofibroscopia para filiar la lesión central y punción con aguja fina de la lesión periférica, con citología: adenocarcinoma *TTF1* positivo, *EGFR* negativo, *PDL1* del 0%. Ante adenocarcinoma de pulmón estadio clínico cT2N1M1a (estadio IVa), se opta por el esquema de tratamiento de carboplatino-pemetrexed-pembrolizumab. Tras 4 ciclos de tratamiento la TC de reevaluación muestra respuesta parcial de ambas lesiones con cavitación de la masa del lado derecho.

Tras 24 ciclos (ciclos con una periodicidad de administración de 3 semanas) en la TC de reevaluación se observa crecimiento de la lesión principal del lado derecho. Dada la larga evolución de la enfermedad y el perfil de lenta progresión se inicia segunda línea con inmunoterapia, obteniendo control de la enfermedad durante más de 5 años. Nos referimos a progresión lenta porque supera la mediana de duplicación de supervivencia libre de progresión, que se sitúa entre 8 y 12 meses, que varía en función de varios factores, como la etapa del cáncer, las terapias utilizadas (como inhibidores de *EGFR* o inmunoterapia), y las características del tumor.

Por otra parte, es importante recordar que, en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado, gracias al reciente estudio NADIM II, donde se introduce la inmunoterapia además de la quimioterapia como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadio IB-IIIa con resección completa, un 85 % de los pacientes están vivos a los dos años frente al 63 % que lo hace con el enfoque tradicional, datos que han cambiado los porcentajes de supervivencia.

Volviendo al caso en cuestión, en ese momento, en la TC de control aparece lesión vesical excrecente altamente sugestiva de neoplasia primaria con estabilidad de las lesiones pulmonares, por lo que se decide resección transuretral de la lesión. En la anatomía patológica se identifican dos lesiones tumorales: la primera coincidente con carcinoma papilar urotelial de alto grado (G3) y la segunda con lesión de estructura redondeada constituida por células fusocelulares y componente de infiltrado inflamatorio agudo, sugestivo de carcinoma sarcomatoide (*ki67* del 80 %).

Tras valorarlo en comité, dada la agresividad de la lesión vesical y aparente control de la enfermedad pulmonar, se plantea cistectomía radical con linfadenectomía bilateral e histerectomía y doble anexectomía, con suspensión temporal de la inmunoterapia. En la pieza quirúrgica se confirma estadio pT2N0M0, por lo que no se plantea tratamiento adyuvante, ya que el estándar de tratamiento para los tumores de vejiga músculo-invasivos T2-T4a, N0 M0 es la resección completa con la linfadenectomía pélvica.

Se solicita TC postquirúrgica, tras suspensión temporal de la inmunoterapia, que muestra estabilización de la lesión derecha, pero crecimiento de la masa pulmonar izquierda, con aparición de adenopatías hiliomediastínicas de aspecto patológico, derrame pleural y ascitis. Ante lo inusual del patrón de progresión y dado que el crecimiento tumoral coincide con la suspensión de la inmunoterapia se realiza nueva broncofibroscopia, que muestra mucosa de aspecto infiltrativo, muy vascularizada, en bronquio izquierdo, con oclusión completa del bronquio lobar inferior. Se confirma carcinoma neuroendocrino de célula pequeña (*ki67* del 95 %). Se decide platino y etopósido, pero la paciente fallece al poco tiempo.

### 3. Discusión

Con nuestro caso clínico queremos exponer la complejidad actual del manejo clínico e histológico del paciente con CPNM. En los últimos años, el mayor conocimiento de las bases moleculares del cáncer y la mejora de las técnicas diagnósticas ha permitido el desarrollo de nuevos tratamientos que han mejorado el pronóstico de los pacientes. La inmunoterapia ha representado una auténtica revolución en Oncología, con gran impacto en prácticamente todas las estirpes tumorales [1].

En el CPNM ha modificado el estándar de tratamiento; se ha posicionado en primera y segunda línea, en uso conjunto con la quimioterapia [2-4]. Para su uso se requiere medir la expresión proteica de PD-L1 mediante análisis inmunohistoquímico, aunque su beneficio se ha documentado con todos los niveles de ese biomarcador [5]. Los linfocitos T tienen en su superficie PD-1, una molécula que cuando se une al PD-L1 impide que el linfocito T ataque la célula, evitando la muerte celular. En condiciones patológicas, la activación de la vía de señalización *PD-1/PD-Ls* puede bloquear la activación de las células inmunitarias, mecanismo que las células tumorales aprovechan para evadir el control inmunitario antitumoral. Esta proteína se expresa en la superficie de las células actuando como un “freno” para las respuestas inmunes [6].

PD-L1 se realiza a través de técnicas inmunohistoquímicas, una técnica de diagnóstico sencilla y

ampliamente utilizada por los patólogos. En nuestro caso, se realizaron las determinaciones moleculares *EGFR* y *ALK*, que resultaron negativas y, en cuanto al nivel de PD-L1 se situó en 0% y se obtuvo buen control de la enfermedad durante 5 años, lo cual apoya el uso de estos fármacos con independencia del valor de PD-L1.

La existencia de segundas neoplasias en CPNM ha sido descrita previamente. La mayoría de las series publicadas se centran en la aparición de segundos tumores en estadio localizados resecables, estimándose que hasta un tercio de los pacientes presentará un segundo tumor a lo largo del seguimiento. El intervalo de tiempo entre la neoplasia primaria y el segundo tumor varía en las diferentes series, pero parece que el mayor riesgo se sitúa a partir del tercer y cuarto año [7]. En la serie de Aziz et al., en pacientes con CPNM operados, se estima que el intervalo entre primario y segunda neoplasia sería de 46 meses, mientras que en la de Keller situaría este mismo intervalo entre 36 y 43 meses [8, 11].

Cuando revisamos la literatura no encontramos revisiones de pacientes metastásicos con CPNM donde se evalúe el riesgo de segundas neoplasias a largo plazo, entendible por el mal pronóstico del CPNM. Además, hasta la llegada de la inmunoterapia las tasas de supervivencia eran pobres (12–18 meses).

En nuestro caso, la paciente presenta dos tumores metacrónicos al CPNM: un carcinoma urotelial sarcomatoide de vejiga y un CPNM, asociación descrita en la literatura, debido a su relación con el tabaco. Alrededor del 90% de los tumores de vejiga son uroteliales. Al otro 10% pertenecen los adenocarcinomas y sarcomatoides, entre otros; concretamente, el carcinoma urotelial sarcomatoide vesical representa el 0,3% de los tumores de vejiga y es considerado uno de los tumores más agresivos del tracto urinario [9].

Lo llamativo de nuestro caso es la presencia de un carcinoma con componente sarcomatoide, variante muy infrecuente y de alta agresividad [10]. Además, es importante resaltar el hecho de su aparición en el seno del tratamiento de inmunoterapia de larga duración, lo que hace pensar en la posible resistencia intrínseca de esta estirpe tumoral a la inmunoterapia.

Por último, hay una serie de pacientes con CPNM que pueden evolucionar a microcítico, por mecanismos de resistencia al tratamiento en pacientes con mutaciones en el gen *EGFR* (entre un 3% y 15% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón), con una mediana de 16 meses de tratamiento. En cuanto a los mecanismos moleculares subyacentes a esta transformación no están completamente comprendidos, pero varias mutaciones, como las de *TP53* y *RB1*, se han asociado a este proceso [1].

## 4. Conclusión

Nuestro caso remarca el cambio terapéutico que ha presentado el CPNM con una mejora importante de pronóstico a largo plazo, gracias a la llegada de la inmunoterapia, condicionando posible aparición de segundas y terceras neoplasias, siendo fundamental, toma de biopsia para descartar la presencia de otra estirpe histológica.

## 5. Bibliografía

### Referencias

- [1] Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*. 2020 Jan 14;52(1):17-35. doi: 10.1016/j.immuni.2019.12.011. PMID: 31940268.
- [2] Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38:1608-1632.
- [3] Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-1517.
- [4] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-2301.

- [5] Constantinidou A, Alifieris C, Trafalis DT. Targeting Programmed Cell Death -1 (PD-1) and Ligand (PD-L1): A new era in cancer active immunotherapy. *Pharmacol Ther.* 2019;194:84-106.
- [6] Munari E, Mariotti FR, Quatrini L, et al. PD-1/PD-L1 in Cancer: Pathophysiological, Diagnostic and Therapeutic Aspects. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5123.
- [7] Scott WJ. Metachronous lung cancer: the role of improved postoperative surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(3):633-635.
- [8] Aziz TM, Saad RA, Glasser J, Jilaihawi AN, Prakash D. The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(3):527-533.
- [9] Sabaté Arroyo XA, Rodrigo Lara H, Carrillo García P, Brugarolas Rosselló J, Pizá Reus P. Carcinoma urotelial sarcomatoide de vejiga en el adulto: histología, sintomatología, tratamientos y supervivencia. *Actas Urológicas Españolas.* 2019;43(2):106-110.
- [10] Sabaté Arroyo XA, Rodrigo Lara H, Carrillo García P, Brugarolas Rosselló J, Pizá Reus P. Sarcomatoid urothelial bladder carcinoma in adults: Histology, symptomatology, treatments and survival. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2019;43(2):106-110.
- [11] Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, Hubbs JL, Ready NE, D'Amico TA, Boyd JA. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer.* 2009;115(22):5218-5227.