

# LESIONES PREMALIGNAS, HISTOLOGÍA, DETECCIÓN Y TRATAMIENTOS

M<sup>a</sup> José Pavón Fernández, Raquel López Vime, Diego Tomás Vázquez Guil

## RESUMEN

Las lesiones preneoplásicas de extirpe escamosa son la displasia leve, moderada y severa y el carcinoma *in situ*, las del adenocarcinoma son: hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) y adenocarcinoma *in situ* (no-mucinoso, mucinoso y mixto) y la del tumor carcinoide sería la hiperplasia pulmonar neuroendocrina difusa idiopática (HPNDI). No se conoce qué lesión preneoplásica precede al carcinoma de células pequeñas. Hoy en día se considera que el hallazgo de una lesión preneoplásica puede ser un marcador de riesgo elevado de cáncer en cualquier otra localización. Para detectar las lesiones de localización central sería útil la citología de esputo y la broncoscopia de autofluorescencia y para diagnosticar las lesiones periféricas estaría indicada la TAC. Las técnicas de inmunohistoquímica permiten estudiar alteraciones genéticas y moleculares que determinan qué lesiones tienen más posibilidad de progresar a malignidad. La historia natural de las lesiones premalignas no es bien conocida y la mayoría de estas lesiones no evolucionan a carcinomas invasivos, aunque en pacientes con historia previa de tumores y lesiones de alto grado se ha comprobado mayor riesgo de progresión, así como la aparición de tumores pulmonares en otras localizaciones. Dado su carácter multifocal se recomienda tratamiento conservador en la displasia severa y carcinoma *in situ* con broncoscopia intervencionista. En las lesiones no accesibles a broncoscopia, como la hiperplasia adenomatosa quística, se recomienda seguimiento mediante TAC torácico, a la espera del desarrollo de terapias sistémicas, que demuestren eficacia con un perfil bajo de toxicidad en estos pacientes.

## INTRODUCCIÓN

Se considera que las lesiones premalignas son cambios morfológicos celulares que pueden conducir a pasos intermedios previos al desarrollo de la neoplasia maligna. Este concepto se mezcla con el de lesiones preinvasiva y preneoplásica, siendo todos ellos sinónimos, desde el punto de vista morfológico. Los cambios moleculares o genéticos no se hallan del todo definidos, si bien hay alteraciones morfológicas que pueden demostrarse microscópicamente. Estos cambios morfológicos se dividen según el origen sea en, vía aérea, parénquima pulmonar o en las células neuroendocrinas<sup>(1,2)</sup>.

El concepto de lesión preinvasiva ha evolucionado en las últimas décadas. Estas lesiones no se mencionaban en la clasificación de tumores pulmonares de la OMS del 1967, y en la clasificación histológica de la OMS del 1981 sólo se menciona la displasia escamosa y el carcinoma *in situ*. En el año 1999, la clasificación de la OMS describe 2 nuevas lesiones: hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) y la hiperplasia pulmonar neuroendocrina difusa idiopática (HPNDI), sin existir nuevas aportaciones en la clasificación del año 2004<sup>(2)</sup>. En la nueva clasificación del adenocarcinoma de pulmón del 2011 de la IASLC/ATS/ERS se añade el adenocarcinoma *in situ* (AIS) que se subdivide en 3 tipos: no mucinoso, mucinoso y mixto como una lesión preinvasiva del adenocarcinoma<sup>(3)</sup> (Tabla 1).

## CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

### Lesiones preinvasivas de células escamosas

Los cambios morfológicos en el epitelio bronquial incluyen<sup>(4)</sup>:

- Hiperplasia, que se caracteriza por incremento en el número de células basales,

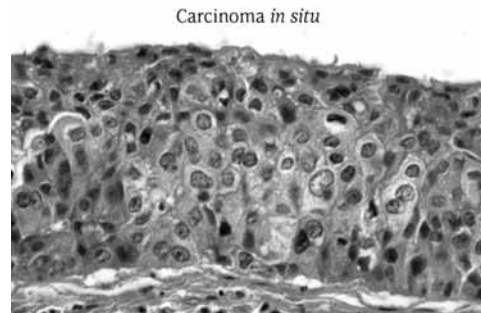
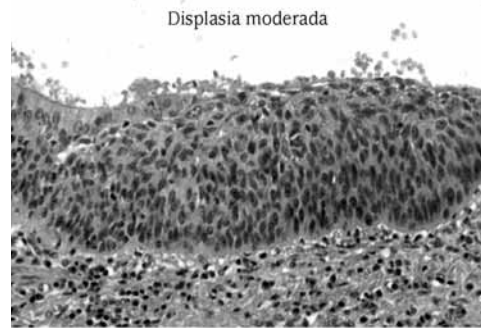
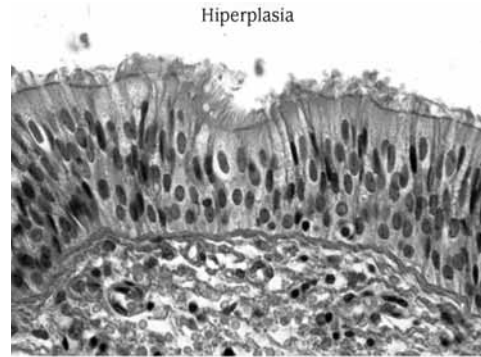
**TABLA 1. Clasificación de las lesiones preneoplásicas\***

Extirpe tumoral	Lesión preneoplásica
Carcinoma epidermoide	-Displasia escamosa -Carcinoma <i>in situ</i>
Adenocarcinoma	-HAA -Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS): -No mucinoso -Mucinoso -Mixto (mucinoso/no mucinoso)
Tumor carcinoide	HPNDI

\*Basada en la clasificación de la OMS del 2004 y de la clasificación del adenocarcinoma de pulmón de la IASLC/ATS/ERS del 2011. HAA: hiperplasia adenomatosa atípica; HPNDI: hiperplasia pulmonar neuroendocrina difusa idiopática.

células caliciformes o de ambas que condiciona engrosamiento y desequilibrio del epitelio, con predominio del componente proliferativo sobre el maduro ciliado superficial.

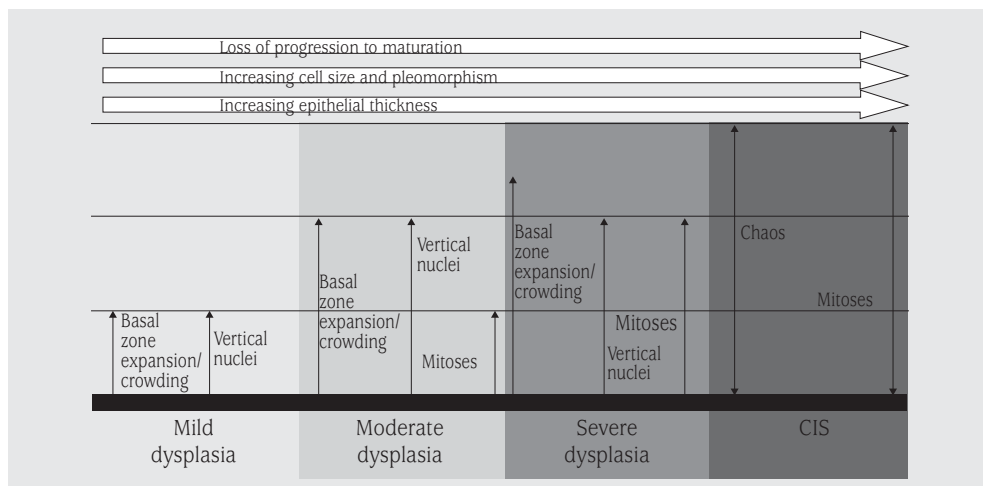
- Metaplasia escamosa, proceso que se desarrolla sobre el anterior, con sustitución del epitelio superficial pseudoestratificado ciliado, por un epitelio más resistente como es el escamoso poliestratificado. Si bien este epitelio es anómalo, su morfología no muestra rasgos atípicos.
- Displasia. Cuando el epitelio escamoso metaplásico comienza a sufrir alteraciones citológicas se habla de cambios displásicos que, según la extensión del “desorden tisular”, será de carácter (Figs. 1 y 2):
  - Leve: grado inicial de displasia, que consiste en una simple distorsión epitelial del área metaplásica
  - Moderada: la OMS no define de forma exacta esta fase intermedia, dejando a una evidente subjetividad su diagnóstico. En otras áreas diferentes a la oncología del pulmón se clasifican apenas displasia



**FIGURA 1.** Lesiones preinvasivas de células escamosas (tomado de referencia 4) (ver en color en págs. finales).

de bajo o alto grado, con el objetivo de unificar la interpretación entre los diferentes patólogos.

- Severa: esta lesión muestra cambios histológicos de evidente proliferación, con marcado engrosamiento del espesor epitelial e incremento del tamaño celular, con anisocitosis y pleomorfismo. Aumento nuclear que se dispone



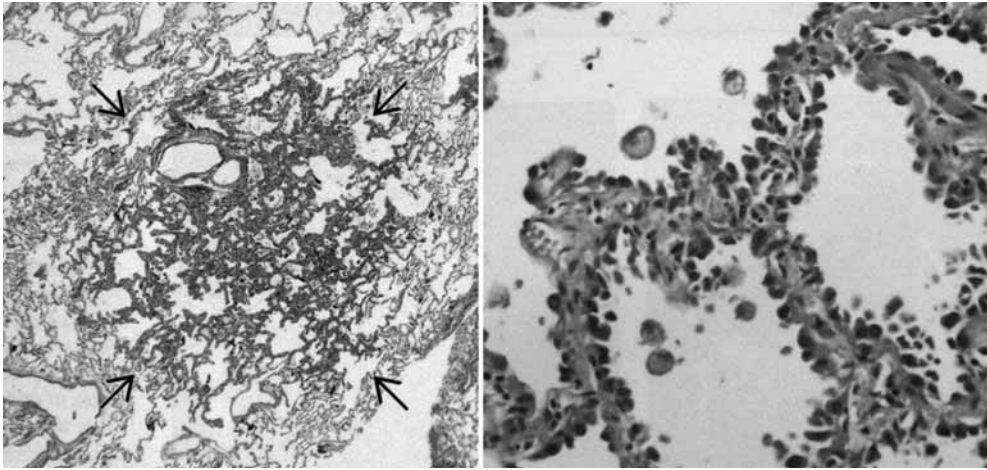
**FIGURA 2.** Resumen gráfico de los criterios utilizados por la OMS para la displasia/carcinoma *in situ* (CIS). La distribución de los diferentes cambios histológicos según la afectación en las diferentes capas del epitelio bronquial; inferior, media o superior (tomado de Travis WD, Colby TV, Corrin B et al., eds. *Histological typing of lung and pleural tumours*. WHO international histological classification of tumours, 3<sup>rd</sup> ed. Berlin: Springer; 1999).

- verticalmente en las capas profundas con atipia e imágenes de mitosis.
- **Carcinoma *in situ*.** Las alteraciones citológicas e histológicas mencionadas alcanzan su máxima expresión, siendo la lesión preneoplásica de mayor alteración epitelial escamosa. Todo el espesor del epitelio está reemplazado por células atípicas y mitosis, habitualmente es un foco pequeño, con irregularidades y discontinuidades evidentes de la membrana basal, aunque sin traspasarla, es decir, sin objetivarse invasión. En la mucosa adyacente al carcinoma *in situ* hay frecuentemente signos de displasia y metaplasia. Tanto la hiperplasia como la metaplasia escamosa representan cambios reactivos comunes y no son considerados cambios que progresen a la malignidad. En cambio, la displasia de carácter moderado-severo son verdaderas lesiones preneoplásicas, considerándose de alto grado de futura malignidad, aunque no existen todavía parámetros patognomónicos e incuestionables que predigan su transformación y, por tanto, no son sinónimo de segura malignización.

### Lesiones preinvasivas de adenocarcinoma **Hiperplasia adenomatosa atípica (HAA)**

Consiste en una proliferación focal y localizada de células con ligera a moderada atipia que tapizan los alvéolos y, ocasionalmente, los bronquiolos respiratorios. La proliferación celular generalmente cubre los septos alveolares con células cuboideas monótonas, levemente atípicas, con núcleo hipercrómico y citoplasma escaso, formando áreas sutiles, de difícil visualización microscópicas, con diámetro aproximado de 5 mm. Su variable atipia y el carácter multicéntrico ocasional, le confieren una gran dificultad diagnóstica (Fig. 3).

En vista del carácter inespecífico de los hallazgos semiológicos mencionados con dificultad en establecer el diagnóstico de esta entidad por medios no invasivos y formar parte del diagnóstico diferencial junto con patologías malignas como el carcinoma bronquioloalveolar y el adenocarcinoma, el diagnóstico se realiza generalmente con el análisis de muestras quirúrgicas<sup>(2)</sup>. Con todo, en los pulmones resecaos por carcinomas, sobre todo por adenocarcinomas primarios



**FIGURA 3.** Cambios histológicos de la hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) (Suster, Moran. Diagnostic pathology thoracic. Lung neoplasms. Atypical Adenomatous Hyperplasia. I-2-232) (ver en color en págs. finales).

de pulmón, esta entidad se presenta como hallazgo incidental.

### **Adenocarcinoma in situ (AIS)**

Esta lesión se define como una proliferación glandular de 3 cm o menos que tiene un crecimiento puro lepidico y ausencia de invasión. En la mayoría de los casos, las células tumorales son *no mucinosas*, con una proliferación de neumocitos tipo 2 o de células claras, en raras ocasiones son *mucinosas* con columnas altas de células caliciformes con abundante mucina atípica<sup>(6)</sup>.

### **Proliferación de células neuroendocrinas**

Son lesiones que se han relacionado con la aparición de carcinomas neuroendocrinos. Desde el punto de vista morfológico, se encuadran como hiperplasia neuroendocrina difusa idiopática, y generalmente cuando aparece, está asociada a otros tumores neuroendocrinos, siendo raro su aparición de manera aislada. Presenta proliferación de células localizadas, pequeños nódulos (cuerpos neuroendocrinos) o proliferación lineal de células neuroendocrinas del epitelio bronquial y bronquiolar; cuando sobrepasa la membrana basal, se considera un carcinoma *tumorlet*. De ser mayor a 5 mm de diámetro se diagnosticaría de tumor carcinoide típico<sup>(6)</sup> (Fig. 4).

### **DIAGNÓSTICO**

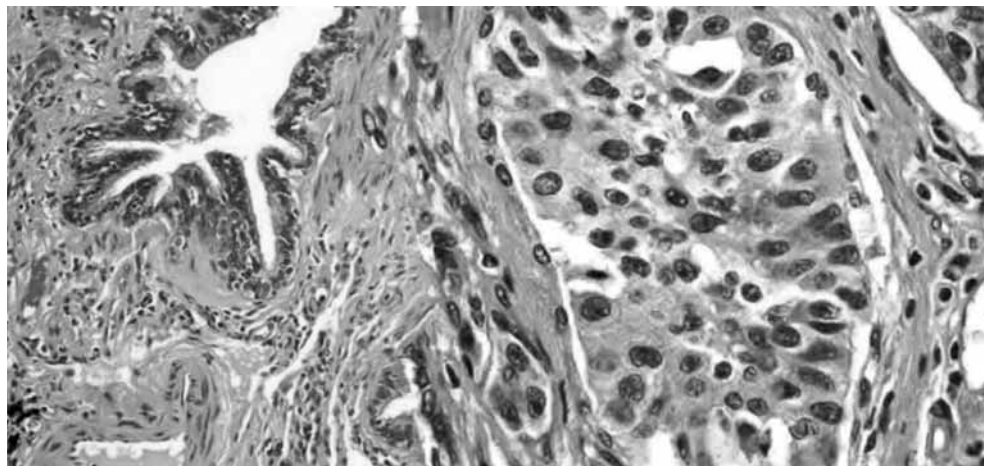
Para diagnosticar estas lesiones preinvasivas se nos plantean dos inconvenientes. El primero es que no se ha desarrollado una estrategia de *screening* propia para el cáncer de pulmón, a pesar de que sí existen para la mayoría de los otros tumores sólidos (colon, mama y próstata)<sup>(7)</sup>. El segundo es decidir qué técnica diagnóstica es la más apropiada. A continuación revisaremos los métodos diagnósticos disponibles.

### **Citología del esputo**

Se trata de un método no invasivo de diagnóstico aunque tiene una sensibilidad limitada debido en parte a la dificultad para obtener muestras de calidad y a la necesidad de disponer de personal altamente cualificado.

Hace más de 30 años se publicaron estudios sobre el examen seriado de la citología del esputo en pacientes fumadores y trabajadores expuestos a polvo inorgánico, en aquel momento se consideraba que existía una progresión de estadios desde displasia leve, moderada, severa y carcinoma *in situ*<sup>(8,9)</sup>.

Para mejorar la rentabilidad de esta prueba se han desarrollado distintas técnicas como la citometría cuantitativa asistida por ordenador (AQC) que aumenta la sensibilidad para el diag-



**FIGURA 4.** Hiperplasia de células neuroendocrinas y *tumorlet* carcinoides (HE  $\times$  400) y (HE  $\times$  100) [tomado de Revista Española de Patología 2009; 42 (2)] (ver en color en págs. finales).

nóstico de cáncer de pulmón<sup>(10)</sup> o la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) para detectar aneusomias cromosómicas en muestras de esputo<sup>(11)</sup>.

La realización de citología del esputo en pacientes de alto riesgo perdió interés tras publicarse por el Instituto Nacional de Cáncer Norteamericano 3 estudios realizados entre los años 70 y 80 en los que no se demostró beneficio en cuanto a mortalidad en la realización de *screening* a pacientes fumadores<sup>(7)</sup>.

Otro inconveniente de esta técnica es que las células recogidas mediante esputo pertenecen al árbol bronquial central, lo que detectaría sólo tumores en esa localización, fundamentalmente extirpe escamosa.

### Broncoscopia

La visualización del árbol bronquial mediante broncoscopia de luz blanca para detectar anomalías endobronquiales, así como la realización de BAL, cepillado y biopsia diagnóstica son procedimientos habituales. En los últimos 10 años se han presentado numerosos avances técnicos que han transformado esta prueba expandiendo sus aplicaciones en la evaluación de las alteraciones pulmonares.

Uno de estos avances es la broncoscopia de autofluorescencia (AFB), que se desarro-

lló como una nueva estrategia de *screening* para identificar displasia moderada o severa, carcinoma *in situ* (CIS) o neoplasia microinvasiva en pacientes de riesgo para cáncer de pulmón. Es capaz de localizar estas lesiones preinvasivas con mayor sensibilidad que la broncoscopia de luz blanca<sup>(12)</sup>, si bien estudios prospectivos longitudinales han demostrado que algunas de estas lesiones pueden regresar o resolverse de forma espontánea<sup>(13)</sup>. El desconocimiento de la historia natural de las lesiones preinvasivas, unido al incremento de la incidencia de adenocarcinomas periféricos que no son accesibles a la visualización por broncoscopia, hace poco probable que la AFB se utilice como técnica rutinaria de *screening* en grandes poblaciones.

Otro inconveniente de la AFB es la dificultad para diferenciar lesiones preinvasivas de otros cambios epiteliales benignos. Por eso se desarrolló un sistema de videobroncoscopia de imagen por autofluorescencia (AFI) que comprende un análisis del color según 3 longitudes de onda, lo que mejora la diferenciación entre lesiones preinvasivas e inflamación<sup>(14)</sup>.

Una nueva técnica endoscópica de imagen de banda estrecha (*Narrow-band Imaging-NBI*) que utiliza una banda azul con una longitud

de onda de 390 a 445 nm, está diseñada para simplificar la visualización de capilares mucosos y submucosos, consiguiendo una mayor diferenciación entre tejido maligno y no maligno. En un estudio reciente parece demostrarse que la NBI tiene una sensibilidad similar a la AFB pero mejora la especificidad para detectar lesiones preinvasivas<sup>(15)</sup>. Hasta la fecha no existen aplicaciones clínicas para la AFB y NBI en la población general, pero pueden tener un papel importante en el estudio de pacientes de alto riesgo.

### TAC

*The National Lung Screening Trial Research Team* ha publicado recientemente los resultados de un estudio en el que se demostraba que el uso de la TAC helicoidal como *screening* reduce la mortalidad por cáncer de pulmón. Esta técnica detecta, fundamentalmente, lesiones en el parénquima, por eso el predominio histológico de los tumores diagnosticados en este estudio era el adenocarcinoma incluido el bronquioloalveolar<sup>(16)</sup>. La hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) y el adenocarcinoma *in situ* (AIS) no mucinoso se observan en la TAC como un nódulo subsólido con opacidad en vidrio deslustrado que, por lo general, mide menos de 5 mm de tamaño. En el AIS mucinoso la imagen es de un nódulo sólido<sup>(3)</sup>.

### PET

El valor de esta prueba para este tipo de lesiones es cuestionable, dada la escasa sensibilidad que tiene en hallazgos de menos de 1 cm. En el 2005 Pasic y cols. publicaron un estudio piloto en el que evaluaban la utilidad del PET en lesiones preinvasivas que no eran visibles por TAC. Concluyeron que el PET captaba en aquellas lesiones diagnosticadas de carcinoma escamoso y no captaba en las lesiones histológicamente clasificadas como displasia severa, moderada o leve<sup>(17)</sup>.

### Alteraciones moleculares carcinogénicas

Simultáneamente a los cambios desde el epitelio normal a lesión preneoplásica y neo-

plasia, ocurren de 10 a 20 alteraciones genéticas que controlan la iniciación, desarrollo y mantenimiento de un cáncer de pulmón<sup>(18)</sup> (Tabla 2). La transformación a malignidad y la progresión se caracterizan por una *inestabilidad genómica* y la acumulación de varios eventos clave, que dan ventaja a las células malignas para su crecimiento o supervivencia: 1) activación de protooncogenes; 2) inactivación de supresores oncogénicos; 3) resistencia a la apoptosis; 4) alteración de la reparación de DNA e inmortalidad celular; 5) angiogénesis y migración celular.

### Inestabilidad genómica

Muchas alteraciones genéticas se observan en epitelio normal, y su número y severidad aumentan paralelamente a la severidad de las lesiones preneoplásicas. La pérdida de alelos en la región 3p es una de las alteraciones más tempranas que se observa en el 78% de las lesiones preinvasivas y que se asocia a progresión de estas lesiones. Esta alteración se sigue de la pérdida de heterocigosidad (LOH) en 9p21 (p16), 8p21-23, 13q14 (Rb) y 17p13 (p53), mientras que LOH en 3p, 9p y 17p se observan en AAH en el 18, 13 y 6% de los casos, respectivamente<sup>(19)</sup>.

La región 3p contiene genes supresores de tumor como: RASSF1A, FUS1, LIMD1 y SEMA3B y SEMA3F, que se localizan en 3p21.3, FHIT en 3p14.2 y RARβ en 3p24. De todos ellos, SEMA3F está inactivado de forma temprana en las lesiones preneoplásicas, lo que parece potenciar el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que está implicado en el desarrollo de tumor (20) y RARβ (receptor para el ácido retinoico) se pierde en más del 40% de los NSCLC, y esto ocurre en fases tempranas de la carcinogénesis<sup>(21)</sup>.

La aneusomía cromosómica detectada por el análisis de fluorescencia de hibridación *in situ* (FISH) que abarca las secuencias del centrómero 6, 5p15.2, 7p12 (EFGR) y 8q (MYC), se observa en el 85% de las displasias bronquiales<sup>(22)</sup>.

No existen marcadores moleculares o genéticos para distinguir HPNDI de proliferación

**TABLA 2. Alteraciones que implican progresión de las lesiones preinvasivas**

Histología	Alteración genética y molecular
Displasia escamosa	Pérdida de alelos en 3p LOH en 9p21, 8p21-23, 13q14, 17p13 Inactivación de SEMA3F Pérdida de RARβ Sobreexpresión c-Myc Amplificación de PIK3CA y sobreexpresión de AKT fosforilada Sobreexpresión de p53 Inhibición de p16 y/o la sobreexpresión de cyclin D1 Bax/Bcl-2 < 1 Sobreexpresión de hTERT
Hiperplasia adenomatosa atípica (AAH)	LOH en 3p, 9p y 17p Mutaciones en EFGR y K-ras (mutuamente excluyentes) Sobreexpresión de hTERT
Hiperplasia pulmonar neuroendocrina difusa idiopática (HPNDI)	Disbalance alélico en 11q13

*LOH: loss of heterozygosity.*

neuroendocrina reactiva, pero se observa un desbalance alélico en 11q13 (donde se localiza el gen supresor MEN1) en el 0-50% de los carcinoides típicos y en el 50-70% de los carcinoides atípicos<sup>(23)</sup>.

### Oncogenes

Se han identificado más de 100 oncogenes hasta la fecha y muchos de ellos están implicados en la carcinogénesis del cáncer de pulmón como Ras, c-myc, EFGR y c-erb-B2 (HER-2/neu):

- EFGR (receptores transmembrana de tirosina cinasa): las mutaciones de este gen ocurren en un 5-25% de la AAH y en el 10-50% del BAC (carcinoma bronquioloalveolar)<sup>(24)</sup>. En contraste, el hallazgo de mutaciones de EFGR en el carcinoma de células escamosas (< 10%) hace dudar de su implicación en la carcinogénesis bronquial<sup>(25)</sup>.
- RAS: pueden observarse mutaciones en un 15-30% de las AAH, en cerca del 10% de los adenocarcinomas *in situ* o mínima-

mente invasivos<sup>(26)</sup>, en un 20-30% de los adenocarcinomas y por encima del 70% de los BAC mucinosos. Se dice que las mutaciones de K-ras y EFGR son mutuamente excluyentes y la aparición de mutaciones en Ras es anecdótico en displasia bronquial.

- C-MYC: niveles elevados de este oncogén se encuentran en los márgenes quirúrgicos alterados y en el tejido adyacente al tumor histológicamente normal, lo que sugiere que la expresión de c-myc ocurre en fases tempranas de la carcinogénesis<sup>(27)</sup>.
- PI3 Kinasa/AKT: en lesiones preinvasivas, la amplificación de PIK3CA y la sobreexpresión de AKT fosforilada se asocia con displasia severa<sup>(28)</sup>.

### Genes supresores del tumor

La inactivación de estos genes puede deberse a mutación, pérdida de material cromosómico o fenómenos epigenéticos como la metilación.

- p53: en las lesiones preinvasivas se encuentra sobreexpresión de p53 desde displasia leve (19%), displasia moderada (36%) hasta CIS (59%)<sup>(29)</sup>. Por el contrario, la sobreexpresión de este gen ocurre en fases tardías del adenocarcinoma<sup>(30)</sup>.
- Rb: la función de esta proteína puede estar invalidada a través de una alteración en la fosforilación, en la que interviene la inhibición de p16 y/o la sobreexpresión de cyclin D1, provocando la progresión desde lesión preinvasiva a carcinoma invasivo<sup>(31)</sup>.
- Balance Bax/Bcl-2: Bax es un gen apoptótico, mientras que Bcl-2 es un gen antiapoptótico. La sobreexpresión de Bcl-2 y la pérdida de Bax aumenta con la severidad de las lesiones preneoplásicas<sup>(29)</sup>.
- Inmortalidad celular: los telómeros son complejos de nucleoproteínas localizados al final de los cromosomas eucarióticos, representan unas estructuras críticas para la estabilización del extremo del cromosoma. La telomerasa es un complejo de RNA-proteína responsable de la síntesis repetida del telómero. Entre sus componentes se encuentra una proteína catalítica (hTERT), que representa el factor limitante para la actividad de la telomerasa. Ésta se re-expresa en las células tumorales, perdiendo los receptores para p53 y Rb, lo que les hace escapar del estadio 1 de mortalidad y proliferar hasta el estadio 2 de mortalidad (M2) o crisis, donde sufren inestabilidad genética, lo que favorece la progresión del tumor en las células supervivientes. El mecanismo de la re-expresión de la telomerasa durante la carcinogénesis no se conoce de forma completa, aunque parece ocurrir al nivel de hTERT. Se observa sobreexpresión de hTERT en AAH (77%) y en BAC no mucinoso (97%)<sup>(32)</sup>. En las lesiones preinvasivas bronquiales aumenta su expresión paralelamente a la severidad de la lesión<sup>(33)</sup>. Se correlaciona con la acumulación de p53 y la resistencia a la apoptosis.

### **Angiogénesis y migración celular**

Se trata de la formación de un nuevo lecho capilar desde los vasos preexistentes. La neovascularización implica proliferación de células endoteliales y supervivencia, y está mediada por varios factores angiogénicos producidos por células tumorales y del estroma como VEGF, angiopoyetina, IL-8 y fosfato-timidina. VEGF y sus receptores NP1 y NP2 favorecen la proliferación tumoral y la migración en las lesiones bronquiales preneoplásicas<sup>(4)</sup>.

Es preciso continuar con el estudio de técnicas de detección de estas lesiones preinvasivas y en la caracterización de todas las alteraciones genéticas que provocan su progresión a carcinoma invasivo, para plantear un protocolo de seguimiento y abordaje terapéutico adecuado.

### **HISTORIA NATURAL**

Las lesiones preinvasivas del epitelio bronquial se consideran precursoras del carcinoma broncogénico de tipo escamoso. Aunque su historia natural no es bien conocida, estudios longitudinales demuestran una alta prevalencia de estas lesiones en pacientes de riesgo<sup>(34,35)</sup>; en cambio, la incidencia de carcinoma broncogénico es mucho menor. Esto confirmaría que la mayoría de estas lesiones no evolucionan a carcinomas invasivos. Por tanto, aunque con las técnicas de broncoscopia actuales se pueden diagnosticar de forma precoz, su manejo sigue siendo un dilema.

Varios estudios intentan demostrar cuál sería la evolución de estas lesiones. Bota y cols.<sup>(13)</sup> en un estudio prospectivo durante dos años en el que incluyen 104 pacientes, observan progresión solo en un 3,5% de las lesiones de bajo grado por lo que proponen solo seguimiento. En cambio, realizan tratamiento endobronquial en las displasias severas y en el carcinoma *in situ*. Las terapias utilizadas fueron crioterapia, electrocauterio y terapia fotodinámica. Otros autores proponen realizar seguimiento de todas las lesiones sin intervención, basándose en estudios *post mortem* que sugieren que la mayoría de los carcinomas *in situ* no progresan



a carcinomas invasivos<sup>(56)</sup>. Es el caso de Philip J y cols.<sup>(57)</sup>, que realizan seguimiento a 22 pacientes con 53 lesiones durante un periodo de 12 a 85 meses. De las 36 lesiones de alto grado (displasia severa y carcinoma *in situ*), 6 progresaron a carcinomas invasivos y se diagnosticaron en total 11 tumores, 5 de ellos a distancia. Ellos concluyen que el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón en pacientes con lesiones de alto grado fue del 33 % al año y del 54 % a los dos años. En cambio, de las 17 lesiones de bajo grado (displasia leve y moderada), ninguna progresó a carcinomas invasivos. Anindo K y cols.<sup>(58)</sup> incluyen 22 pacientes y realizan seguimiento durante 22 meses. Encontraron lesiones de alto grado en 16 pacientes y cinco progresaron en un periodo de 2 a 19 meses. Durante el seguimiento se diagnosticaron tres carcinomas a distancia de forma incidental, 7 nuevas lesiones de alto grado y dos de bajo grado. Ninguna de las lesiones de bajo grado progresó a carcinomas invasivos y algunas de ellas regresaron de forma espontánea. En cambio, Breuer y cols.<sup>(59)</sup> observan progresión en 6 pacientes (9 %) con displasia leve y moderada, así como en todos los carcinomas *in situ* durante un seguimiento de 21 meses.

La mayoría de estudios coinciden en que solo una pequeña proporción de las lesiones de alto grado progresan a carcinomas invasivos, en cambio aparecen nuevas lesiones durante el seguimiento y el tiempo de progresión puede variar desde 2 meses a varios años. Lo que pone de manifiesto la naturaleza impredecible y la distribución multifocal de las lesiones. Por otro lado, se observa un mayor riesgo de progresión, así como la aparición de carcinomas en otras localizaciones, en los pacientes con lesiones de alto grado, pacientes con otro tumor sincrónico y/o historia previa de tumores de cabeza y cuello<sup>(40)</sup>. No obstante, es difícil establecer comparaciones entre los estudios. El número de pacientes es escaso, la toma de biopsias y su repetición en la misma localización es difícil y algunos consideran que la toma de biopsias puede modificar la evolución de las lesiones. Por otro lado, la mayoría de

los estudios hace referencia a las lesiones del epitelio bronquial, precursoras del carcinoma epidermoide, que representa solo una parte de los tumores pulmonares.

La AAH como lesión preinvasiva del adenocarcinoma se observa en la TAC como un nódulo subsólido con opacidad en vidrio deslustrado que, por lo general, mide menos de 5 mm de tamaño. En estos casos es extremadamente raro que la lesión progrese a un adenocarcinoma invasivo; esto, unido al prolongado tiempo de duplicación, hace que no sea necesario realizar TAC de control, especialmente en pacientes de edad avanzada. Para lesiones entre 5-10 mm se aconseja seguimiento por un periodo no inferior a 3 años. En el caso de lesiones mayores de 10 mm se aconseja resección. Y, si el hallazgo es de múltiples nódulos subsólidos de entre 5 y 10 mm, también se aconseja seguimiento<sup>(41)</sup>.

## TRATAMIENTO

El conocimiento de los factores moleculares y genéticos que determinan la capacidad de progresión de estas lesiones es fundamental para determinar su tratamiento. Por el momento, un tratamiento conservador para las lesiones premalignas de alto grado, así como el seguimiento en determinados pacientes, es lo más apropiado. En la actualidad, la ACCP recomienda el uso de broncoscopia de autofluorescencia en tres situaciones: a) pacientes con radiografía normal y citología de esputo con displasia severa, CIS o carcinoma; b) pacientes con CIS candidatos a tratamiento endobronquial; c) seguimiento de pacientes con diagnóstico de displasia severa o CIS en vía aérea central. La terapia fotodinámica y la crioterapia son los tratamientos endobronquiales más utilizados. Aunque, probablemente, el uso de terapias sistémicas que evite la progresión y las recurrencias de estas lesiones sería más eficaz.

Distintos agentes se han investigado en este sentido (Tabla 3). Ensayos clínicos en fase II con corticoides inhalados, en pacientes con factores de riesgo, no han demostrado modificaciones de las lesiones premalignas en epite-

**TABLA 3. Tratamientos en lesiones preinvasivas**

Agentes ensayados en el tratamiento de lesiones premalignas

- Inhibidores de la COX-2
- Retinoides
- Inhibidores de la lipoxigenasa
- Inhibidores de la angiogénesis
- Inhibidores del ciclo celular
- Análogos de la prostaciclina
- Agonistas del receptor PPAR $\gamma$
- Budesonida y fluticasona
- Selenio
- AAS
- N-acetilcisteína
- $\beta$ -carotenos
- Ácido fólico
- Vitamina B<sub>12</sub>

lio bronquial<sup>(42,43)</sup>. También se han investigado, por su efecto antioxidante N-acetil cisteína y otras vitaminas, entre ellas la vitamina A, cuyo déficit en roedores causa metaplasia escamosa en tráquea y otros epitelios. En cambio, el tratamiento con estas sustancias en pacientes de riesgo no ha demostrado beneficios y no deben usarse fuera de ensayos clínicos, siendo el grado de recomendación D<sup>(44)</sup>. Por otro lado, altas concentraciones de  $\beta$ -carotenos podrían tener efectos oxidantes, inducir daños en el DNA e inestabilidad de la membrana celular<sup>(45)</sup>.

Otro fármaco prometedor que se ha ensayado en modelos animales es la rosiglitazona<sup>(46)</sup>, antidiabético oral indicado en el tratamiento de la diabetes tipo II. Se trata de un agonista selectivo del receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor gamma activado por el proliferador del peroxisoma) que actúa en la transcripción de genes, en la diferenciación y apoptosis celular. Su uso en modelos de ratones expuestos a agentes carcinogénicos parece inhibir la progresión de lesiones hiperplásicas y adenomas. Sin embargo, un reciente meta-análisis ha re-

lacionado el uso crónico de este fármaco con mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes.

También se han investigado antiinflamatorios, análogos de prostaciclina, selenio y organosulfurados utilizando biomarcadores de proliferación celular y marcadores morfológicos implicados en la carcinogénesis, sin objetivarse modificaciones. Por otro lado, algunos de estos fármacos presentan efectos secundarios importantes y no son bien tolerados, por lo que, en la actualidad, no existe ningún tratamiento que haya demostrado efectividad con un perfil bajo de toxicidad para su uso sistémico en pacientes con lesiones premalignas y riesgo elevado de carcinoma broncogénico<sup>(47)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez J. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Cáncer de pulmón. Curso de la ESO en Español. European School of Oncology. 2005.
2. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. Pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon (France): IARC; 2004.
3. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The New IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Lung Adenocarcinoma Classification. *J Thoracic Oncol.* 2011; 6: 244-85.
4. Lantuéjoul S, Salameire D, Salon C, Brambilla E. Department of Pathology and Lung Cancer Research Group, INSERM, Grenoble, France. Pulmonary preneoplasia-sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology.* 2009; 54 (1): 43-54.
5. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2011; 32 (4): 669-92.
6. Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol.* 2001; 54 (4): 257-71.
7. Kennedy TC, Miller Y, Prindiville S. Screening for lung cancer revisited and the role of sputum cytology and fluorescence bronchoscopy in a high-risk group. *Chest.* 2000; 117: 72S-9.
8. Saccomano G, Archer VE, Auerbach O, Saunders RP, Brennan LM. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer.* 1974; 33: 256-70.
9. Frost JK, Ball WC, Levin ML, Tockman, MS, Erozan YS, Gupta PK, et al. Sputum cyto-

- pathology: Use and potential in monitoring the workplace environment by screening for biological effects of exposure. *J Occup Med*. 1986; 28: 692-705.
10. Johnson FL, Turic B, Kemp R, Palcic B, Sussman R, Voelker KG, et al. Improved diagnostic sensitivity for lung cancer using an automated quantitative cytology system and uridine 5'-triphosphate-induced sputum specimens. *Chest*. 2004; 125: 157S-8S.
  11. Varella-García M, Schulte AP, Wolf HJ, Feser WJ, Zeng C, Braudrick S, et al. The detection of chromosomal aneusomy by fluorescence in situ hybridization in sputum predicts lung cancer incidence. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010; 3 (4): 447-53. Epub 2010 Mar 23.
  12. Haussinger K, Becker H, Stanzel F, Kreuzer A, Schmidt B, Strausz J, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. *Thorax*. 2005; 60: 496-503.
  13. Bota S, Auliac JB, Paris C, Metayer J, Sesboue R, Nouvet G, et al. Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1688-93.
  14. Chiyo M, Shibuya K, Hoshino H, Yasufuku K, Sekine Y, Iizasa T, et al. Effective detection of bronchial preinvasive lesions by a new autofluorescence imaging bronchovideoscope system. *Lung Cancer*. 2005; 48 (3): 307-13.
  15. Herth FJ, Eberhardt R, Anantham D, Gompelmann D, Zakaria MW, Ernst A. Narrow-band imaging bronchoscopy increases the specificity of bronchoscopic early lung cancer detection. *J Thorac Oncol*. 2009; 4 (9): 1060-5.
  16. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365 (5): 395-409. Epub 2011 Jun 29.
  17. Pasic A, Brokx HA, Comans EF, Herder GJ, Risse EK, Hoekstra OS, et al. Detection and staging of preinvasive lesions and occult lung cancer in the central airways with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a pilot study. *Clin Cancer Res*. 2005; 11 (17): 6186-9.
  18. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Molecular genetics of lung cancer. *Annu Rev Med*. 2003; 54: 73-87. Epub 2001 Dec 3.
  19. Takamochi K, Ogura T, Suzuki K, Kawasaki H, Kurashima Y, Yokose T, et al. Loss of heterozygosity on chromosomes 9q and 16p in atypical adenomatous hyperplasia concomitant with adenocarcinoma of the lung. *Am J Pathol*. 2001; 159 (5): 1941-8.
  20. Lantuéjoul S, Constantin B, Drabkin H, Brambilla C, Roche J, Brambilla E. Expression of VEGF, semaphorin SEMA3F, and their common receptors neuropilins NP1 and NP2 in preinvasive bronchial lesions, lung tumours, and cell lines. *J Pathol*. 2003; 200 (3): 336-47.
  21. Martinet N, Alla F, Farré G, Labib T, Drouot H, Vidili R, et al. Retinoic acid receptor and retinoid X receptor alterations in lung cancer precursor lesions. *Cancer Res*. 2000; 60 (11): 2869-75.
  22. Jonsson S, Varella-García M, Miller YE, Wolf HJ, Byers T, Braudrick S, et al. Chromosomal aneusomy in bronchial high-grade lesions is associated with invasive lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 342-7.
  23. Walch AK, Zitzelsberger HF, Aubele MM, Mattis AE, Bauchinger M, Candidus S, et al. Typical and atypical carcinoid tumors of the lung are characterized by 11q deletions as detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol*. 1998; 153 (4): 1089-98.
  24. Yoshida Y, Shibata T, Kokubu A, Tsuta K, Matsuno Y, Kanai Y, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2005; 50 (1): 1-8.
  25. Merrick DT, Kittelson J, Winterhalder R, Kotantoulas G, Ingeberg S, Keith RL, et al. Analysis of c-ErbB1/epidermal growth factor receptor and c-ErbB2/HER-2 expression in bronchial dysplasia: evaluation of potential targets for chemoprevention of lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12 (7 Pt 1): 2281-8.
  26. Sakamoto H, Shimizu J, Horio Y, Ueda R, Takahashi T, Mitsudomi T, et al. Disproportionate representation of KRAS gene mutation in atypical adenomatous hyperplasia, but even distribution of EGFR gene mutation from preinvasive to invasive adenocarcinomas. *J Pathol*. 2007; 212 (3): 287-94.
  27. Gazzeri S, Brambilla E, Caron de Fromental C, Gouyer V, Moro D, Perron P, et al. p53 genetic abnormalities and myc activation in human lung carcinoma. *Int J Cancer*. 1994; 58 (1): 24-32.
  28. Massion PP, Taflan PM, Shyr Y, Rahman SM, Yildiz P, Shakhour B, et al. Early involvement of

- the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in lung cancer progression. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170 (10): 1088-94. Epub 2004 Aug 18.
29. Brambilla E, Gazzeri S, Lantuejoul S, Coll JL, Moro D, Negoescu A, et al. p53 mutant immunophenotype and deregulation of p53 transcription pathway (Bcl2, Bax, and Waf1) in precursor bronchial lesions of lung cancer. *Clin Cancer Res.* 1998; 4 (7): 1609-18.
  30. Yoo SB, Chung JH, Lee HJ, Lee CT, Jheon S, Sung SW. Epidermal growth factor receptor mutation and p53 overexpression during the multistage progression of small adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol.* 2010; 5 (7): 964-9.
  31. Brambilla E, Gazzeri S, Moro D, Lantuejoul S, Veyrenc S, Brambilla C. Alterations of Rb pathway (Rb-p16INK4-cyclin D1) in preinvasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res.* 1999; 5 (2): 243-50.
  32. Nakanishi K, Kawai T, Kumaki F, et al. Expression of human telomerase RNA component and telomerase reverse transcriptase mRNA in atypical adenomatous hyperplasia of the lung. *Hum Pathol.* 2002; 33: 697-702.
  33. Lantuejoul S, Soria JC, Morat L, et al. Telomere shortening and telomerase reverse transcriptase expression in preinvasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 2074-82.
  34. Lam S, LeRiche JC, Zheng Y, Coldman A, MacAulay C, Hawk E, et al. Sex-related differences in bronchial epithelial changes associated with tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91 (8): 691-6.
  35. Paris C, Thiberville L, Ebran B, Huong D, Metayer J, Nouvet G, et al. Prevalence of bronchial preneoplasia after occupational exposure to asbestos. A preliminary study using autofluorescence endoscopy. Ninth International conference on occupational Respiratory Diseases, Kyoto, Japan. *Experta Medica International Congress Series*, 1153, 1998.
  36. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and lung cancer. *N Engl J Med.* 1961; 265: 253-67.
  37. Jeremy Gerorge P, Banerjee AK, Read CA, O'Sullivan C, Falzon M, Pezzella F, et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax.* 2007; 62 (1): 43-50.
  38. Banerjee AK, Rabbitts PH, George PJ. Preinvasive bronchial lesions: surveillance or intervention? *Chest.* 2004; 125 (5 Suppl): 95S-6S.
  39. Breuer RH, Pasic A, Smit EF, van Vliet E, Vonk Noordegraaf A, Risse EJ, et al. The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium. *Clin Cancer Res.* 2005; 11 (2 Pt 1): 537-43.
  40. Moro-Sibilot D, Fievet F, Jeanmart M, Lantuejoul S, Arbib F, Laverribe MH, et al. Clinical prognostic indicators of high-grade pre-invasive bronchial lesions. *Eur Respir J.* 2004; 24 (1): 24-9.
  41. Godoy MC, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology.* 2009; 253 (3): 606-22.
  42. Van den Berg RM, van Tinteren H, van Zandwijk N, Visser C, Pasic A, Kooi C, et al. The influence of fluticasone inhalation on markers of carcinogenesis in bronchial epithelium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175 (10): 1061-5.
  43. Lam S, LeRiche JC, McWilliams A, Macaulay C, Dyachkova Y, Szabo E, et al. A randomized phase IIb trial of pulmicort turbuhaler (budesonide) in people with dysplasia of the bronchial epithelium. *Clin Cancer Res.* 2004; 10 (19): 6502-11.
  44. Dragnev KH, Stover D, Dmitrovsky E; American College of Chest Physicians. Lung cancer prevention: the guidelines. *Chest.* 2003; 123 (1 Suppl): 60S-71S.
  45. Kelley MJ, McCrory DC. Prevention of lung cancer: summary of published evidence. *Chest.* 2003; 123 (1 Suppl): 50S-9.
  46. Lyon CM, Klinge DM, Do KC, Grimes MJ, Thomas CL, Damiani LA, et al. Rosiglitazone prevents the progression of preinvasive lung cancer in a murine model. *Carcinogenesis.* 2009; 30 (12): 2095-9.
  47. Gray J, Mao JT, Szabo E, Kelley M, Kurie J, Bepko G; American College of Chest Physicians. Lung cancer chemoprevention: ACCP evidence-based clinical practice guidelines, 2<sup>nd</sup> edition. *Chest.* 2007; 132 (3 Suppl): 56S-68S.