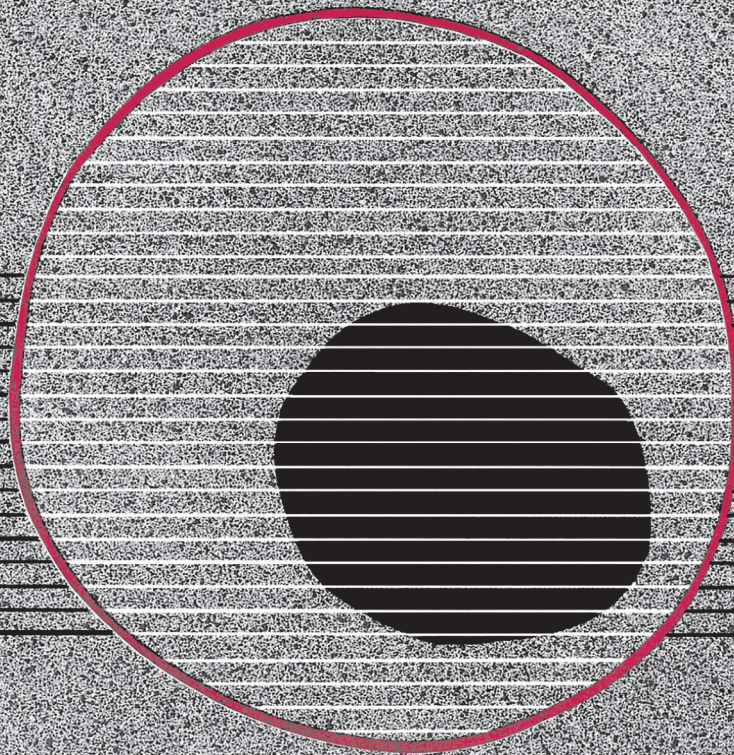


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE PULMÓN I

VOL. 17, NUM. 2, 2003



ARAN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 17

NÚM. 2

Historia natural del cáncer de pulmón M ^a P. Garrido López, C. Guillén Ponce, A. Gómez Pinillos	35
Factores pronósticos en el cáncer de pulmón M. González Barón, M. Sereno Moyano, A. Redondo Sánchez, N. Martínez Jáñez	43
Conceptos actuales sobre la utilización de marcadores tumorales en cáncer de pulmón M. T. Sanz-Casla, M. L. Maestro, M. Vidaurreta, I. Almansa	56
Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de pulmón de célula no pequeña R. Gironés Sarrió, J. Gómez Codina	64
Terapia biológica del cáncer broncogénico no “ <i>oat cell</i> ” J. L. González Larriba	73

Historia natural del cáncer de pulmón

M^a P. GARRIDO LÓPEZ, C. GUILLÉN PONCE, A. GÓMEZ PINILLOS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes con un incremento anual de la incidencia del 0,5%. Actualmente es la primera causa de muerte por cáncer tanto en varones como en mujeres en los países occidentales si bien se espera un incremento importante de la mortalidad en países del tercer mundo relacionado con el aumento de consumo de tabaco en estos países. Aunque el factor de riesgo más importante es el tabaco, existen factores genéticos predisponentes que determinan una mayor susceptibilidad a padecer esta enfermedad. Desde un punto de vista clínico, la mayor parte de su tiempo es silente, siendo los síntomas bastante inespecíficos excepto si se asocian síndromes paraneoplásicos. Las exploraciones diagnósticas deben ir encaminadas a incluir el paciente en alguno de los subgrupos de la clasificación TNM, cuya última revisión data de 1997. Esta clasificación es la base del tratamiento y divide a los pacientes en cuatro estadios con diferente pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. Factores de riesgo. Tabaco. Predisposición genética. Síndromes paraneoplásicos. Diagnóstico.

ABSTRACT

Worldwide, the annual number of new cases of lung cancer is estimated at one million and this is expected to increase to ten million in 2025. In spite of these figures, tobacco consumption continues to increase and the political endeavours to reduce the use of tobacco are lagging behind- even though efforts to inform the public are now proving fruitful in some countries. Although smoking cessation is the first and crucial step for improving cancer risk in smokers, we know that there is an interindividual variability in susceptibility to tobacco carcinogenesis, because only a fraction of long-term smokers will develop lung cancer in their lifetimes. We also know that lung cancers are heterogeneous. Pathologists divide lung cancer into four histologist types but our understanding of the biology may lead to others groupings in the future. Lung cancer are clinically silent for the majority of time but most of patients are symptomatic at the moment of diagnosis. The internationally recognized system for the staging is the TNM system. The latest revision of this came into use at the end of 1997.

KEY WORDS: Lung cancer. Predicting factors. Tobacco. Genetic susceptibility. Paraneoplastic syndromes. Diagnosis.

INCIDENCIA, MORTALIDAD, PREVALENCIA

El cáncer de pulmón (CP) es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo y su incidencia se incrementa un 0,5% anualmente. En Estados Unidos (1) es superior a 70 por 100.000 habitantes, con cerca de 200.000 nuevos casos al año. En la Unión Europea se diagnosticaron en el año 1998, 146.000 varones y 36.000 mujeres (2).

En los países occidentales es la primera causa de muerte por cáncer tanto en varones como en mujeres. En Estados Unidos el 32% de las muertes por cáncer en el hombre y el 25% en la mujer son debidas a esta neoplasia. En España, en 1998, fallecieron 15.581 varones

y 1.835 mujeres debido al CP. Mientras que en algunos países no mediterráneos la mortalidad (al menos en el subgrupo de varones jóvenes) está disminuyendo, los países mediterráneos están al inicio de una "epidemia" de CP (3). Entre los periodos de 1975-77 y 1987-89, la mortalidad por CP aumentó en los varones españoles un 52,4% siendo uno de los mayores incrementos observados en los países mediterráneos y llegando a ser del 74,3% en el segmento de varones jóvenes (4). El mismo estudio mostró que no existía un incremento del riesgo en mujeres ni en España ni en Grecia, si bien la elevada prevalencia actual del hábito de fumar entre las jóvenes españolas hace prever un incremento en la mortalidad en las dos primeras décadas de este nuevo siglo. Es un

tumor cuya letalidad es muy elevada ya que la tasa de supervivencia relativa a cinco años no supera el 10% en la mayoría de países.

El factor de riesgo más importante para el CP es el hábito de fumar siendo, aproximadamente, un 85% los casos que se relacionan con el consumo de tabaco (5,6). En fumadores, el riesgo de desarrollar un CP es 22 veces superior al de un no fumador. Sin embargo, sólo el 10-15% de los fumadores desarrollará un CP. Todo ello pone de manifiesto que puede existir una predisposición genética que determinaría una mayor susceptibilidad a desarrollar esta enfermedad (7-9). En este sentido, determinados marcadores genéticos relacionados bien con el metabolismo de los carcinógenos (polimorfismos en genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de los carcinógenos del tabaco), bien con alteración de los mecanismos de reparación de DNA (en estos pacientes suele encontrarse una disminución en la capacidad de reparación del DNA tras la exposición a carcinógenos) se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia (10).

El riesgo de desarrollar CP también está relacionado con la duración del hábito tabáquico a lo largo de la vida, la edad de inicio del consumo, el número de cigarrillos, el grado de inhalación, el contenido en nicotina y el uso de cigarrillos sin filtro.

La epidemia inducida por el consumo de tabaco se manifestó en Estados Unidos a partir de los años 50 en varones y a partir de los años 60-70, en mujeres. Debido a las campañas informativas y la presión social y sanitaria la epidemia se está desplazando hacia los países en vías de desarrollo. Aunque el consumo interno de cigarrillos ha descendido notablemente en Estados Unidos, no lo ha hecho la producción tabáquica, con un incremento en las exportaciones del 275% en los últimos 10 años. De hecho, entre 1970 y 1985, el consumo mundial de cigarrillos se incrementó un 7% fundamentalmente a expensas de un tremendo crecimiento en el tercer mundo (42% en África, 22% en Asia y 24% en Latinoamérica). Dos estudios realizados en adultos mayores de 30 años de la clase media americana, llamados CPS I y II (*Cancer Prevention Study*) (11) revelan que si en 1959, el 48% de los varones eran fumadores, en 1982, este porcentaje había caído al 24%; de la misma forma, el porcentaje de exfumadores aumentó en ese periodo del 17 al 41%. Otros aspectos importantes fueron las diferencias raciales ya que el consumo de cigarrillos es más habitual en negros (32%) que en blancos (27%), y las relacionadas con el nivel educacional (el 36% de personas con nivel educativo bajo fuman frente a 14% con nivel educativo alto). Estos datos nos indican que las actuales campañas de educación antitabaco han impactado exclusivamente en determinados segmentos de la sociedad norteamericana, como demuestra el descenso reciente de la mortalidad entre los jóvenes varones americanos (12,13). Por el contrario, los países en vías de desarrollo tienen actualmente unas tasas de consumo, y por tanto de mortalidad esperada, con un crecimiento exponencial similar al de los países occidentales hace unos años. Estos datos nos obligan a una reflexión pro-

funda sobre la magnitud del problema y el enfoque social y sanitario necesario para paliarlo.

Además del tabaco, conocemos otros carcinógenos que incrementan el riesgo de cáncer de pulmón como son asbestos, radón, hidrocarburos aromáticos policíclicos, cromo, níquel, éteres clorometilados y compuestos inorgánicos de arsénico.

ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL CÁNCER DE PULMÓN

En los últimos años se han producido grandes avances en el campo de la biología molecular del cáncer que nos permiten conocer con mayor profundidad las bases genéticas de la carcinogénesis del cáncer de pulmón (14-16).

El CP se origina tras una serie de cambios morfológicos que van desde el epitelio normal a la hiperplasia, metaplasia, displasia, carcinoma *in situ*, cáncer invasivo y finalmente cáncer metastásico. En este proceso se acumulan múltiples lesiones genéticas que producen el fenotipo maligno final. Estas anomalías genéticas de las células cancerosas afectan a genes que se agrupan mayoritariamente en dos grandes grupos: oncogenes y genes supresores.

La tabla I resume las principales alteraciones genéticas del cáncer de pulmón. Estas alteraciones ocurren antes de que el diagnóstico histológico pueda ser establecido. La tabla II recoge la frecuencia con que se observan estas anomalías genéticas en las distintas etapas de la carcinogénesis (14).

ONCOGENES

K-ras

Es un gen regulador de señales de transducción y de proliferación celular. Se activa mediante mutaciones puntuales, especialmente transversiones G-T en el codón (12). Esta familia incluye los genes k-ras, N-ras y H-ras, que se encuentran mutados en el 30% aproximadamente de los cánceres de pulmón de célula no pequeña pero rara vez en el cáncer de pulmón de célula pequeña.

Myc

Los genes de la familia myc (L-myc, N-myc y c-myc) se activan por un mecanismo de amplificación que determina la sobre-expresión del gen. Esta familia codifica para proteínas nucleares que se unen al DNA regulando la transcripción. Se encuentra en el 10% de los CPNCP y en el 80% de los CPCP, donde se asocia a un peor pronóstico (c-myc).

c-erbB-2

Codifica para el EGF (*epidermal growth factor*) y se encuentra sobre-expresado en el 25% de los CP, fundamentalmente en las fases iniciales de transformación celular.

TABLA I
ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL CÁNCER DE PULMÓN

Gen	Localización	Mutación	CPNCP (%)	CPCP (%)
<i>Oncogenes</i>				
K-ras	6p-q13	Mutación puntual	30	0
c-myc	8q24	Amplificación	10	25
c-erB-1	7p13	Sobre-expresión	63	0
c-erB-2	17q21	Sobre-expresión	31	0
Bcl-2	18q21	Expresión de la proteína	25	55
<i>Genes supresores</i>				
3p LOH	3p	Expresión de la proteína	46	90
RB	13q14	Deleción	22	>90
p53	17p13	Deleción, fosforilación	48	80
CDKN2A (p16NK4A)	9p21	Deleción, mutación	31	100

TABLA II
DESARROLLO DE LA CARCINOGENÉISIS

	Normal	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia severa	Carcinoma in situ	Cáncer invasivo
EGFR	+	+	++	++	+++	++++
c-erB-2	+	+	++	++	+++	++++
3p		+	++	+++	++++	++++
9p			+	++	+++	++++
p53				+	+++	++++
Ras				+	+++	++++
Bcl-2				++	+++	++++

Bcl-2

Es un gen que inhibe la apoptosis y cuya expresión puede ser inhibida por el gen p53.

GENES SUPRESORES DE TUMORES

RB

El gen del retinoblastoma se localiza en el cromosoma 13q14.11. Es un gen regulador del ciclo celular en la fase G0/G1. Su inactivación se produce por fosforilación en la fase G1 por quinasas ciclodependientes. Algunos genes como p16, p15 o p21 pueden actuar como reguladores negativos de estas ciclinas. En el 90% de CPCP se ha detectado una expresión alterada o ausente de la proteína del gen RB.

p53

Este gen codifica para una proteína nuclear que regula la transcripción. Actúa bloqueando el ciclo celular en la fase G1 para facilitar la reparación del DNA como mecanismo de respuesta a una agresión o bien promueve la apoptosis si el daño es irreparable. En el 80% de

CPCP y el 50% de CPNCP se encuentran mutaciones de p53.

p16

También es un gen implicado en la regulación del ciclo celular, que bloquea el paso de G1 a S. Se localiza en la región cromosómica 9p21, donde son frecuentes las deleciones.

Sabemos que se han encontrado deleciones en los cromosomas 3p (90% de los CPCP y 50% de CPNCP), 8p, 9p, 11p y 17p. El gen FHIT, localizado en la región 3p14.2, se inactiva sobre todo en CPCP (80%) y parece que tiene un papel fundamental en las fases iniciales de la carcinogénesis. En el 67% de estos tumores también se detectan pérdidas cromosómicas en la región 9p, donde se localizan los genes p16 (*multiple tumor-suppressor locus* MTS1/p16) y p15 (MST2/p15).

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

El cáncer de pulmón desde un punto de vista histopatológico se clasifica de acuerdo a los subgrupos establecidos por la OMS (Tabla III), cuya última revisión data de 1998 (20).

TABLA III

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE PULMÓN

—Carcinoma epidermoide
Variantes:
Papilar
Células claras
Células pequeñas
Basaloide

—Carcinoma de células pequeñas
Variante:
Carcinoma combinado de células pequeñas

—Adenocarcinoma
Variantes:
Acinar
Papilar
Bronquioloalveolar
-No-mucinoso
-Mucinoso
-Míxto
Adenocarcinoma sólido con formación de mucina
Adenocarcinoma con subtipos mixtos

—Carcinoma de células grandes
Variantes:
Carcinoma de células grandes neuroendocrino
Basaloide
Carcinoma linfopitelioma-like
Carcinoma de células claras
Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide

—Carcinoma adenoescamoso

—Carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos

—Tumores carcinoides

—Carcinomas de tipo glándula salivar

—Carcinomas inclasificados

CARCINOMA EPIDERMOIDE

Continúa siendo el subgrupo más frecuente en nuestro país. Suelen ser tumores centrales. En estadios precoces, de carcinoma *in situ*, el epitelio escamoso estratificado es reemplazado por células epiteliales malignas. Su facilidad para la exfoliación puede permitir una detección mediante examen citológico en estadios iniciales. Con el crecimiento, el tumor invade la membrana basal y se extiende a través del bronquio, produciendo atelectasia y neumonía. Se estima que, desde la etapa de carcinoma *in situ* hasta ser clínicamente evidente, pueden pasar 3 ó 4 años.

Desde el punto de vista anatomopatológico, la última revisión de la clasificación incluyen cuatro variantes: papilar, de células claras, de células pequeñas y carcinoma basaloide. Todos ellos pueden ser bien, moderada o pobremente diferenciados.

ADENOCARCINOMA

Actualmente es el subtipo histológico más frecuente en EE.UU. (40%) si bien algunos autores consideran que la mejor caracterización mediante técnicas inmunohistoquímicas de tumores antes considerados indiferenciados es en realidad la responsable de ese aumento.

Suelen ser tumores periféricos en su origen, que se desarrollan a partir del epitelio de la superficie alveolar o de la mucosa glandular del bronquio.

En la última revisión de la clasificación de la OMS, los adenocarcinomas se han subdividido con mayor detalle que en las ediciones previas. Los de pequeño tamaño (< 2 cm) tienen con frecuencia un patrón histológico uniforme mientras que en los más grandes es frecuente encontrar combinaciones de patrones acinar, papilar, bronquioloalveolar o cordones sólidos de células grandes con formación o no de mucina.

Las variantes actualmente incluidas son:

—Acinar.

—Papilar.

—Bronquioloalveolar (a su vez subdividido en no mucinoso, mucinoso y mixto).

—Adenocarcinoma sólido con formación de mucina.

—Adenocarcinoma con subtipos mixtos.

—Variantes de adenocarcinoma, que incluyen:

• Adenocarcinoma fetal bien diferenciado.

• Mucinoso coloide.

• Cistoadenocarcinoma mucinoso.

• Con células en anillo de sello.

• De células claras.

Algunos autores sugieren que, excepto en estadio T1N0, los adenocarcinomas tienen un peor pronóstico.

CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES

Es un carcinoma pobremente diferenciado que no muestra datos cito o histológicos que permitan agruparlo en alguno de los subgrupos anteriores. Es el menos común de todos los subtipos (15%) y su incidencia disminuye proporcional a la mejora de las técnicas diagnósticas, ya que muchos en realidad son adenocarcinomas o carcinomas epidermoides pobremente diferenciados.

Incluye las siguientes variantes:

—Carcinoma neuroendocrino de células grandes (incluye el subgrupo denominado carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado).

—Carcinoma basaloide.

—Carcinoma linfopitelioma-like.

—Carcinoma de células claras.

—Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide.

CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Su comportamiento clínico y velocidad de crecimiento son muy diferentes de otros subgrupos. Esto ha llevado a la división, desde un punto de vista clínico-terapéutico, del cáncer de pulmón en dos grandes grupos: cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) y cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPNCP).

Desde el punto de vista anatomopatológico actualmente se recomienda agrupar los anteriores subtipos *oat-cell* e intermedio en un solo grupo denominado carcinoma puro de célula pequeña, mientras que se mantiene la variante de carcinoma combinado de célula pequeña que comprende los tumores que combinan componentes de célula pequeña y no pequeña (escamoso, adenocarcinoma o célula grande).

Otros tipos de tumores epiteliales malignos que pueden originarse en el pulmón y que se recogen en la última edición de la clasificación de la OMS son:

—*Carcinoma adenoescamoso:*

Consiste en una mezcla de componentes de carcinoma escamoso y adenocarcinoma que ocupen al menos el 10% del área tumoral. El componente de adenocarcinoma debe ser acinar, papilar o de células grandes productoras de mucina.

—*Carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos:*

Son un grupo de carcinomas pobremente diferenciados con un componente de sarcoma o “sarcoma-like” que representarían una mezcla de diferenciación epitelial y mesenquimal. Se divide en tres subtipos: carcinoma con células gigantes o en forma de huso o pleomórficos, carcinosarcoma y blastoma pulmonar.

—*Carcinoides*

—*Carcinomas de tipo glándula salivar* (incluyendo a los carcinomas mucoepidermoide y carcinoma adenocístico).

MÉTODOS DE DISEMINACIÓN

Después de un periodo variable de tiempo, el tumor invade a través de las vías vascular y linfática. En ocasiones, se pueden ver cerca del tumor principal metástasis parenquimatosas, llamadas nódulos satélites, que se cree han sido producidas por diseminación aérea.

La diseminación ganglionar suele seguir un patrón definido que es la base de la clasificación clínica que utilizamos (TNM). Teóricamente, primero se afectan los ganglios broncopulmonares (N1), luego los mediastínicos ipsilaterales (N2) y luego los contralaterales (N3). Sin embargo, en la práctica diaria no es excepcional el hallazgo de metástasis ganglionares contralaterales sin estar afectadas las cadenas anteriores.

En cuanto a la diseminación hematógena, las localizaciones más frecuentes son ósea, suprarrenal, hepática y cerebral si bien se han descrito metástasis en múltiples localizaciones diferentes de las nombradas.

Respecto a las metástasis intrapulmonares, pueden originarse por diseminación aérea, ganglionar retrógrada o hematógena.

CLÍNICA

El cáncer de pulmón es clínicamente silente la mayoría de su tiempo ya que, teóricamente, se origina a partir del crecimiento de una sola célula. De ahí que, en ocasiones, pueda ser un hallazgo casual en una radiografía

de una persona asintomática. Sin embargo, la inmensa mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico están sintomáticos. El crecimiento local, la extensión regional, las metástasis, los fenómenos paraneoplásicos o una combinación de estos mecanismos puede ser el origen de los síntomas (19).

SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA EXTENSIÓN LOCAL

El síntoma más frecuente del cáncer de pulmón es la tos que está presente en el 45-75% de los pacientes. Las causas más frecuentes son: invasión de la mucosa bronquial, obstrucción debida a atelectasia y derrame pleural.

Entre el 30 y el 50% de los pacientes tienen disnea. Las causas pueden ser obstrucción de la vía aérea, neumonitis, derrame pleural, linfangitis carcinomatosa o derrame pericárdico.

La hemoptisis sucede como resultado de necrosis tumoral, ulceración mucosa, erosión tumoral de la vasculatura endobronquial, neumonitis postobstructiva y/o tromboembolismo pulmonar.

La afectación de la pleura parietal, la pared torácica y el mediastino pueden ser origen de dolor pleurítico, lo que sucede en el 25-50% de los pacientes. También hay que pensar en afectación ósea bien por metástasis bien por contigüidad, embolismo pulmonar o neumonitis postobstructiva. El neumotórax es una causa poco frecuente de dolor o disnea en el cáncer de pulmón. En presencia de un tumor del sulcus superior, es decir, situado en el extremo más apical del pulmón, puede aparecer el clásico síndrome de Pancoast (plexopatía braquial, dolor en el hombro y síndrome de Horner, que se caracteriza por miosis, ptosis y anhidrosis facial ipsilateral).

SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA EXTENSIÓN REGIONAL

La gran diversidad de estructuras presentes en el mediastino pueden ser el origen de numerosos síntomas y signos que guardan relación, bien con la extensión directa del tumor hasta esa área, bien con la afectación ganglionar regional. La afectación del nervio frénico puede causar parálisis diafragmática ipsilateral. La ronquera suele ser consecuencia de parálisis de la cuerda vocal debido a la afectación del nervio recurrente laríngeo. La disfagia guarda relación en la mayoría de las ocasiones con compresión extrínseca del esófago por el tumor o las adenopatías. En otras ocasiones, la afectación mediastínica es el origen de un síndrome de vena cava superior o de patología cardíaca (sobre todo derrame e incluso taponamiento pericárdico).

SÍNTOMAS DE ENFERMEDAD METASTÁSICA

Más del 40% de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico se diagnostican en estadio IV, lo que en muchas ocasiones guarda relación con la escasa especi-

ficidad de los síntomas locorreionales y que finalmente se traduce en un diagnóstico tardío. El carcinoma de células pequeñas tiene un comportamiento mucho más agresivo por lo que el porcentaje de pacientes metastásicos de inicio es aún mayor.

La afectación adrenal suele ser asintomática y su incidencia puede llegar al 45% en series de autopsia. No obstante, hay que recordar que el adenoma suprarrenal, puede encontrarse hasta en el 10% de la población general. La PAAF o recientemente la RM pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.

La afectación hepática es frecuente, sobre todo en el CPCP (25% al diagnóstico y más del 60% en la evolución). Suele ser asintomática y se diagnostica por técnicas de imagen. En fases avanzadas puede ser origen de ictericia, dolor, anorexia o vómitos.

La afectación cerebral es muy frecuente, hasta el punto de que el CP es la principal causa de metástasis cerebrales. Adenocarcinoma y CPCP son los tipos histológicos más habituales. Pueden ser asintomáticos, origen de síntomas generales (cefalea, náuseas y vómitos) o focales. Las metástasis son más frecuentes en los hemisferios cerebrales, sobre todo en los lóbulos parietales y frontales. En otras ocasiones se produce afectación cerebelosa, carcinomatosis leptomeningea o lesiones intraespinales. También hay que recordar que los síntomas neurológicos pueden deberse a síndromes paraneoplásicos.

La afectación ósea sucede en el 25-30% de los pacientes y lo más habitual es la afectación lítica vertebral, que cursa con dolor. En ocasiones se detecta por elevación del nivel sérico de calcio o de fosfatasa alcalina.

En los CPCP es frecuente la afectación de médula ósea, si bien como única manifestación de enfermedad metastásica es poco corriente (5%).

SÍNTOMAS PARANEOPLÁSICOS

Los carcinomas broncogénicos son los tumores que con mayor frecuencia se asocian a síndromes paraneoplásicos (entre el 10 y el 25% de los pacientes), siendo el CPCP el más habitual. Se caracterizan por la presencia de síntomas y signos no directamente relacionados con la presencia del tumor o de metástasis. Se producen por mediación de la secreción ectópica de péptidos biológicamente activos, citoquinas y anticuerpos. Con la excepción de los síndromes neurológicos, el curso clínico es análogo al del cáncer de pulmón subyacente.

Además del síndrome anorexia-caquexia, se han descrito multitud de síndromes paraneoplásicos. Uno de los más frecuentes es la osteopatía hipertrófica que cursa con dolor en articulaciones asociado a aposición perióstica como dato radiológico característico y captación simétrica e intensa en la gammagrafía con Tecnecio. También son frecuentes otros síndromes que pueden agruparse según la función: hematológicos (anemia, reacciones leucemoides, trombocitosis, CID, aplasia pura de la serie roja, eosinofilia); neurológicos (polimiositis, leucoencefalopatía multifocal progresiva,

degeneración cerebelosa subaguda, síndrome de Eaton-Lambert, etc.), endocrinas (hipercalcemia, SIADH, Cushing, etc.), cutáneas (hiperqueratosis, dermatomiositis, acantosis *nigricans*, hiperpigmentación), etc.

—Hipercalcemia:

Es el más frecuente, sobre todo en los carcinomas epidermoides. Durante muchos años se creyó que la hipercalcemia tumoral era resultado de la osteolisis producida por las metástasis óseas, lo que provocaba una excesiva reabsorción ósea. En el grupo de los pacientes sin afectación ósea, se atribuyó a factores sistémicos y se denominó hipercalcemia mediada humoralmente. Hoy en día sabemos que ésta es una explicación muy simplista; en primer lugar, porque no existe correlación entre la extensión de la afectación ósea y los valores séricos del calcio; en segundo lugar, porque la liberación de calcio del hueso es insuficiente para provocar hipercalcemia en ausencia de alteración de los mecanismos homeostáticos del riñón y, en tercer lugar, porque bioquímicamente es frecuente hallar una causa humoral independiente de la afectación ósea.

Existen diversos mediadores de hipercalcemia entre los que destacan las prostaglandinas (fundamentalmente la prostaglandina E₂), los factores de crecimiento y algunas citoquinas como IL-1 y TNF; sin embargo, durante mucho tiempo se pensó que el principal mediador sería la PTH ya que hay una gran similitud entre la hipercalcemia tumoral y el hiperparatiroidismo. Al ser esto excepcional, la búsqueda se centró en algún factor que pudiera imitar su efecto y en 1987 se pudo aislar la proteína relacionada con la PTH (conocida como *PTH related protein* o PTHrP) que comparte ocho de los trece aminoácidos de la secuencia aminoterminal con la PTH, y por tanto, es capaz de unirse y bloquear *in vitro* sus receptores de membrana (15).

Respecto a las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia, existe una susceptibilidad individual para el nivel sérico de calcio que produce síntomas, si bien es excepcional que no los haya por encima de 12,5 mg/dl. No hay síntomas específicos, destacando por su frecuencia: letargia, somnolencia, debilidad, anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, epigastralgia, cefalea y, menos frecuentemente, manifestaciones neuromusculares como hipotonía, apatía, trastornos visuales y auditivos. Una vez instaurada, la deshidratación producida por los vómitos, la disminución de la ingesta y la poliuria contribuyen a mantener el estado de hipercalcemia.

—Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH):

Habitualmente se asocia con el CPCP aunque puede acompañar a neumonía o consumo de fármacos como ciclofosfamida, vincristina, antidepresivos tricíclicos o morfina.

Cursa con hiponatremia debida a la secreción ectópica de hormona antidiurética. Las manifestaciones clínicas más habituales son fatiga, debilidad, náuseas y anorexia si bien hiponatremias muy severas pueden llegar a producir edema cerebral, convulsiones, disminución del nivel de consciencia, etc.

Los criterios diagnósticos son hiponatremia, hipoos-

molaridad sérica (< 275 mosmol/kg), incremento de la osmolaridad urinaria (> 200 mosmol/kg), natriuresis (Na en orina > 20 mmol/l), euvolemia y ausencia de disfunción renal, adrenal o tiroidea.

—*Síndrome de Cushing:*

De nuevo es el CPCP el tumor que con mayor frecuencia se acompaña de síndrome de Cushing debido a secreción ectópica de ATCH o CRH. La velocidad de instauración del cuadro determina la presentación clínica, de forma que, habitualmente predominan los síntomas derivados de las alteraciones bioquímicas como son hipertensión, pérdida de peso, anorexia, debilidad, alcalosis hipopotasémica e intolerancia a la glucosa y no aparecen los clásicos como la facies de luna llena, el cuello de toro, la hipertricosis, las estrías, etc.

—*Síndromes neurológicos:*

Se originan en fenómenos autoinmunes y la hipótesis propuesta es que las células tumorales provocan una expresión ectópica de antígenos similares a los que normalmente expresa el sistema nervioso y que esto desencadena una respuesta inmune con producción de anticuerpos que conlleva daño al sistema nervioso y déficits clínicos (21):

- Síndrome miasténico de Eaton-Lambert (LEMS). Es el prototipo de mecanismo patogénico por producción de autoanticuerpos (22). Se caracteriza por debilidad muscular proximal, hiporeflexia y disfunción autonómica (boca seca, disfunción eréctil, estreñimiento y visión borrosa).

- Síndrome ANNA-1. Los ANNA-1 (*antineuronal nuclear autoantibodies-1 associated*), también conocidos como anticuerpos anti-Hu, son anticuerpos IgG que reconocen a una familia de proteínas expresadas en las células del CPCP y también en neuronas del sistema central y periférico. Los síntomas neurológicos asociados con la presencia de anticuerpos ANNA-1 son, en orden decreciente de frecuencia, neuropatía (sensorial> somática> autonómica> motora), ataxia cerebelosa, encefalitis límbica, polirradiculopatía, LEMS, miopatía, mielopatía, neuronopatía, plexopatía braquial y afasia (23,24). Es más frecuente en mujeres y suele preceder en el tiempo al diagnóstico del CPCP. El curso clínico es subagudo y no responde al tratamiento inmunosupresor ni a la quimioterapia. Irónicamente, las pacientes seropositivas para ANNA-1 suelen diagnosticarse en estadios precoces (EL) y tienen una elevada probabilidad de respuesta a la quimioterapia e incluso mayor supervivencia.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

Desde el año 1985 se utiliza la clasificación TNM que se basa en la descripción del tumor primario (T), la afectación ganglionar (N) y a distancia (M). El objetivo de esta clasificación es definir subgrupos con diferente pronóstico y diferentes posibilidades terapéuticas. La última revisión de esta clasificación fue en el año 1997 (25) (Tabla IV).

TABLA IV
ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN.
CLASIFICACIÓN TNM

—Tumor primario (T)

Tx: Tumor primario que no puede ser valorado o tumor demostrado por la presencia de células malignas en los lavados bronquiales o esputo pero no visualizados mediante examen radiológico o endoscópico

T0: No evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma *in situ*

T1: Tumor de < 3 cm en su diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia de invasión más próxima que el bronquio lobar (no el bronquio principal)

T2: Tumor con alguna de las características siguientes en cuanto a extensión o tamaño: > 3 cm en su diámetro mayor, bronquio principal afectado a 2 o más cm de la carina, invasión de pleura visceral, asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hacia el hilio sin afectar a todo el pulmón.

T3: Tumor de cualquier tamaño que por contigüidad invade alguna/s de la/s estructura/s siguiente/s: pared torácica (incluyendo tumores del sulcus superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio apriétalo tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina pero sin afectar a esta última o asociado a atelectasia obstructiva que afecta al pulmón completo

T4: Tumor de cualquier tamaño que invade alguna/s de la/s estructura/s siguiente/s: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina, o tumor con derrame pleural o pericárdico o con nódulo satélite en el mismo lóbulo que el tumor primario

—Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx: Los ganglios linfáticos no pueden ser valorados

N0: No metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares homolaterales; ganglios intrapulmonares afectados por extensión directa del tumor primario

N2: Metástasis en los ganglios mediastínicos homolaterales y/o ganglios subcarínicos

N3: Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos homo o contralaterales o supraclaviculares

—Metástasis a distancia

MX: La ausencia de metástasis no puede ser demostrada

M0: Ausencia de metástasis

M1: Metástasis a distancia

En cuanto a las exploraciones necesarias para asegurar el diagnóstico y conocer la extensión inicial se considera imprescindible, además de una buena historia

clínica y exploración física detallada, realizar un hemograma, una bioquímica que incluya electrolitos, calcio, fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubina y creatinina. Así mismo debe realizarse un TAC torácico y de abdomen superior así como una fibrobroncoscopia. Otras exploraciones tales como TAC craneal, gammagrafía ósea, etc., se realizan habitualmente en presencia de síntomas o alteraciones bioquímicas sospechosas. En el caso de considerar la resección quirúrgica será necesario realizar pruebas adicionales relacionadas con el estudio de la función pulmonar (gasometría, espirometría, test de esfuerzo, DLCO, etc.). En estadios precoces, la estadificación del mediastino es básica, realizándose habitualmente mediastinoscopia o mediastinotomía, si bien exploraciones menos agresivas

como el PET (26,27) están ocupando un papel progresivamente más relevante en este área.

CORRESPONDENCIA:

Mª P. Garrido López
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital Ramón y Cajal
 Carretera de Colmenar Viejo, Km 9,100
 28934 Madrid
 Tel. y Fax: 91 336 82 63
 e-mail: pgarrido.hrc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15-36.
- Black RJ, Bray F, Ferlay F, et al. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33 (7): 1075-107.
- Berrino F, Sant M, Verdecchia A, et al (eds). Survival of cancer patients in Europe. The EURO CARE study. IARC Scientific publications n° 132 ed. Lyon: World Health Organization, IARC 1995.
- González Enríquez J, Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, et al. Tendencia de la mortalidad atribuible al tabaquismo en España, 1978-1992: 60.000 muertes en 15 años. *Med Clin* 1997; 109: 577-82.
- Hackshaw AK, Law MR, Wald VJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Brit Med* 1997; 315: 980-8.
- Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Annual report to the Nation on the Status of Cancer 1973-1996 with a Special Section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 675-90.
- Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health* 1987; 77: 425.
- Hong W, Tyndale R, Spitz M, et al. Biology of tobacco and smoking. Educational Book. *Amer Soc Clin Oncol*, 2002. p. 4-17.
- Mao L, Lee JS, Kurie JM, et al. Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 857-62.
- Bosch FX, Cardis E. Black tobacco and cancer: introducing an epidemiological review. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1192-308.
- Stelmann SD, Garinkel L. Smoking habits and tar level in a New American Society prospective study of 1.2 million men and women. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 1057.
- Anonymous. Cigarette smoking among adults: United State 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 869-73.
- Anonymous. Trends in cigarette smoking among high school students: United States 1991-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 755-8 Wkly Rep 2001.
- Lee JJ, Liu D, Lee JS, et al. The long term impact of smoking on lung epithelial proliferation in current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1081-8.
- Farber E. The multistep nature of cancer development. *Cancer Res* 1984; 44: 4217-23.
- Zöchbauer-Müller A, Minna J. Molecular changes in lung carcinogenesis. *Amer Soc Clin Oncol*. 2002 Educational Book: 349-54.
- Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumours. *International Classification of Tumours N° 1*. 3rd ed. World Health Organization: Geneva, 1999.
- Shimosato Y. Pathology: revised classification of epithelial tumours of the lung (WHO/IASLC). En: Hansen H (ed). *Textbook of lung Cancer*. Martin Dunitz Ltd 2000; 125-40.
- Olson E, Jett J. Clinical diagnosis and basic evaluation. En: Hansen H (ed). *Textbook of Lung Cancer*. Martin Dunitz Ltd 2000. p. 141-62.
- Burtis WJ. Parathyroid hormone-related protein: structure, function and measurement. *Clin Chem* 1992; 38: 2171-83.
- Dalmau J, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 1997; 24: 318-28.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton Síndrome and other paraneoplastic syndromes. *N England J Med* 1995; 332: 1467-74.
- Luchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA, et al. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type I antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; 50: 652-7.
- Graus F, Dalmau J, Rene R, et al. Anti-Hu antibodies with small cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2866-72.
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
- Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, et al. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003; 75 (1): 231-5.
- Silvestri GA, Tanoune LT, Margolis ML, et al. The noninvasive staging of Non-Small Cell Lung Cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123 (Supl.): 147S-156S.

Factores pronósticos en el cáncer de pulmón

M. GONZÁLEZ BARÓN, M. SERENO MOYANO, A. REDONDO SÁNCHEZ, N. MARTÍNEZ JÁÑEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

El pronóstico del cáncer de pulmón está actualmente determinado por numerosos factores clínicos, que dependen tanto del huésped como del tumor. En los últimos años se han descrito nuevos marcadores moleculares que se han correlacionado con el pronóstico y con la respuesta a la quimioterapia. Aún es pronto para utilizarlos de manera rutinaria en la práctica clínica, pero sí se están utilizando ya dentro de ensayos clínicos. En este trabajo hemos revisado los factores pronósticos descritos en el cáncer no microcítico de pulmón (distinguiendo la enfermedad avanzada de la enfermedad resecable) y en el cáncer microcítico de pulmón.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. Pronóstico. Factores moleculares.

ABSTRACT

Prognosis in lung cancer is currently defined by a number of clinical factors that depend on the host or the tumor itself. Lately, new molecular markers related to prognosis and response to chemotherapy have been described. It is too early for their routine use in clinical practice, but they have already been used in trials. In this paper we have reviewed prognostic factors in non small cell lung cancer (distinguishing advanced and resectable disease) and in small cell lung cancer.

KEY WORDS: Lung cancer. Prognosis. Molecular factors.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los diversos tratamientos que han surgido en los últimos años basados en combinaciones de quimioterápicos modernos como la gemcitabina, los taxanos, etc., y más recientemente fármacos específicos de dianas moleculares, el pronóstico del carcinoma de pulmón sigue siendo adverso. Aún así, existen diferencias en la respuesta a la quimioterapia y en la supervivencia global de pacientes que presentan el mismo estadio tumoral y subtipo histológico. Todo ello, ha impulsado la investigación de nuevos factores pronósticos (FP) moleculares, que nos permitirían particularizar el tratamiento más adecuado para cada paciente.

A continuación, se comentarán los FP más importantes en el carcinoma de pulmón tanto no microcítico como microcítico.

CARCINOMA NO MICROCÍTICO DE PULMÓN

El carcinoma no microcítico (CNMP) constituye un grupo de entidades clínicas heterogéneas que comparten orígenes moleculares y celulares, pero difieren en cuanto a curso clínico y pronóstico. La determinación del mismo en un paciente con CNMP es complicada, en parte debido, a la marcada diversidad clínica de la enfermedad en cada individuo. Sin embargo, a pesar de las variaciones interindividuales, el pronóstico en una población concreta es predecible (1).

Numerosos trabajos de investigación clínica y básica han tenido como objeto el estudio de dichos FP. Inicialmente, aspectos clínicos relacionados con la extensión de la enfermedad, pérdida de peso y características del tumor abarcaban toda la literatura al respecto. En los últimos años, consecuencia de los avances en el campo

de la biología molecular, se han descrito un gran número de nuevas moléculas de importancia pronóstica, de manera que actualmente existen unos 170 factores pronósticos en el CNMP.

Hemos separado los diversos factores pronósticos de la enfermedad resecable y la avanzada. Estos mismos se han clasificado en función de su dependencia del tumor o del huésped.

ENFERMEDAD AVANZADA (TABLA I)

Factores pronósticos dependientes del huésped

Estado general

Constituye el FP huésped-dependiente más importante (2). Existen varias escalas que intentan medir de una forma objetiva este parámetro. Las más conocidas son la de *Karnofsky* y la del *European Cooperative Oncology Group* (ECOG). En la tabla II queda reflejada la relación entre los distintos estadios de las dos escalas y la mediana de supervivencia. Se muestra cómo la supervivencia disminuye a medida que empeora el estado general (3).

Además de la supervivencia, el estado general influye en la decisión de tratar con quimioterapia a los pacientes con las variedades no microcíticas. En principio, sólo son susceptibles de recibir tratamiento los enfermos con ECOG 0, 1 ó 2. Cuando el estado general es malo (ECOG 3-4), la tasa de respuestas desciende casi a cero, lo cual contraindica la quimioterapia (2).

Pérdida de peso

Algunos autores han defendido la teoría de que un descenso de la masa corporal equivalente a 4,5 kilos se asocia a una disminución en la mediana de supervivencia (2). Sin embargo en la mayoría de los trabajos, se entiende este parámetro como dependiente de aspectos más globales como son el estado general, la hipalbuminemia y la pérdida de masa muscular (1,4,5).

Edad

Algunos estudios abogan por la edad avanzada como factor de mal pronóstico. Sin embargo la mayoría de los autores no encuentran relación entre la edad y la supervivencia (5-7). Ni siquiera existe acuerdo sobre el límite de edad para considerar que un enfermo es anciano, ya que varía entre los 60 y 70 años. En algunos estudios se encuentra que los ancianos viven menos (4,8-11), lo cual se atribuye a la existencia de patología concomitante (que produce muertes directamente o que impide el uso de tratamiento quimioterápico) o a la peor tolerancia de estos pacientes a la quimioterapia. Sin embargo, aunque también se ha llegado a decir que la edad avanzada es un factor protector, la mayoría de los autores no encuentran relación entre la edad y la supervivencia (1,3,7). Por otro lado, hay que tener en cuenta que

TABLA I

FACTORES PRONÓSTICOS EN CNMP (ENFERMEDAD AVANZADA)

Factores pronósticos relacionados con el huésped

Estado general
Pérdida de peso
Sexo
Edad
Calidad de vida
Estado civil
Ánimo depresivo

Factores pronósticos relacionados con el tumor

—Extensión de la enfermedad
Estadio
Tamaño tumor primario
Afectación ganglionar
Número de localizaciones afectas
Derrame pleural
Metástasis hepáticas
Metástasis óseas

Histología

—Parámetros analíticos
Hemoglobina
Hipercalcemia
Niveles de LDH
Factores de coagulación
Albúmina
Proteinuria

Factores moleculares

Marcadores de proliferación: *ploidía*, %
células en fase S, *Ki67*
Marcadores neuroendocrinos: *cromogranina A*, *L-dopa descarbo*, *ENE* y *Leu-7*
Oncogenes, genes supresores y factores de crecimiento: *Kras*, *p53*, *c-erbB1*, *c-erbB2*
Moléculas reguladoras de la apoptosis: *p53*, *bcl-2*, *β-tubulina*
Angiogénesis: *VEGF*
Otras moléculas: *HLA-DR*, *CYP1A-1*, *grupo sanguíneo*

Factores pronósticos relacionados con el tratamiento

Respuesta a la quimioterapia
Resistencia cruzada con la radioterapia

los ensayos clínicos no incluyen a pacientes con patología concomitante grave, pero parece que en ausencia de ésta, los ancianos pueden obtener los mismos resultados que el resto de la población.

Sexo

En algunos trabajos se ha visto una mayor supervivencia en el sexo femenino frente al masculino (4,10,11). Un

TABLA II

MEDIANA DE SUPERVIVENCIA SEGÚN EL ESTADO GENERAL

<i>ECOG</i>	<i>Karnofsky</i>	<i>Definición</i>	<i>Mediana S sem</i>
0	100%	Asintomático	34
1	80-90%	Con síntomas, totalmente ambulatorio	24-27
2	60-70%	Con síntomas, en cama <50% del día	14-21
3	40-50%	Con síntomas, en cama >50% del día	7-9
4	20-30%	Postrado en cama	3-5

análisis multivariante sobre la influencia del sexo en el pronóstico de los adenocarcinomas de pulmón muestra que el sexo masculino presenta peores resultados en respuestas globales respecto al femenino ($p=0,0243$) (12). Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha no han podido demostrar la importancia de este parámetro (1,3,6-8).

Calidad de vida y estado civil

La mejora de la calidad de vida ha constituido tradicionalmente uno de los principales objetivos del tratamiento de los pacientes con cáncer, pero sólo recientemente en los ensayos clínicos se incluyen escalas para su valoración. En un trabajo no randomizado realizado hace unos años, se analizó la relación entre la calidad de vida y la supervivencia en una población homogénea de pacientes con cáncer de pulmón metastásico. Se observó una relación estadísticamente significativa entre los pacientes con una buena puntuación en las escalas de calidad de vida y la supervivencia. También fue significativa la relación entre una mejor supervivencia en aquéllos que presentaban una pareja estable frente a aquéllos que no (13).

Factores pronósticos dependientes del tumor

Extensión de la enfermedad

Constituye el factor más importante y mejor estudiado, tanto para enfermedad avanzada como para el resto de los estadios (3). La estadificación de CNMP se realiza basada en el TNM, que consistentemente ha demostrado ser el factor con mayor valor pronóstico a la hora de predecir la supervivencia global de los pacientes con CNMP. Dentro de ésta conviene diferenciar la estadificación clínica de la patológica, asociándose la segunda a mejores resultados medidos en supervivencia. En la tabla III se observa cómo sólo los pacientes con tumores pequeños y localizados (T1N0) pueden sobrevivir a largo plazo.

TABLA III

ESTADIOS CLÍNICO VS PATOLÓGICO EN EL CNMP. RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA

<i>Estadio</i>	<i>% de supervivencia</i>	
	<i>3 años</i>	<i>5 años</i>
<i>Estadio clínico</i>		
cIA	71	61
cIB	46	38
cIIA	38	34
cIIIA	18	13
cIIIB	7	5
cIV	2	1
<i>Estadio patológico</i>		
pIA	80	67
pIB	67	57
pIIA	66	55
pIIB	46	39
pIIIA	32	23

Incluso en los estadios iniciales, la invasión de los vasos sanguíneos y linfáticos del parénquima pulmonar comporta un peor pronóstico (14,15). Dentro del estadio III, la afectación ganglionar puede tener importancia (16).

La extensión de la enfermedad no sólo determina la supervivencia, sino el tipo de tratamiento aplicable: los estadios I y II pueden intervenir quirúrgicamente, opción menos clara en el estadio III. Los estadios IIIB y IV se consideran enfermedad avanzada, subsidiaria de tratamientos paliativos o terapéuticos incluidas en ensayos clínicos (quimioterapia). La diferencia entre los estadios IIIB y IV es escasa y en algunos trabajos no alcanza significación estadística (17). Otro aspecto a considerar es la localización y el número de metástasis, así como la presencia de derrame pleural. Por razones todavía no aclaradas, las metástasis óseas se asocian a menor supervivencia (mediana de 6,5 m *versus* 10,5 m) (5), e incluso a una menor respuesta a la quimioterapia (32% de respuestas *versus* 45%) (8). Sin embargo, no se ha demostrado que un número reducido de metástasis cerebrales tratadas constituyan un factor adverso, pues es posible que el paciente fallezca debido a otra complicación tras tener controlada la enfermedad cerebral con radioterapia y/o cirugía (4). En la enfermedad avanzada, la presencia de más de una metástasis conlleva una supervivencia más reducida que la existencia de una o ninguna (mediana de 4 meses frente a 8) (5).

Histología

La relación entre el subtipo histológico y su posible significación pronóstica ha sido ampliamente estudiada. Algunos trabajos concluyen que la variedad de adenocarcinoma presenta un peor pronóstico que el resto de los subtipos histológicos (2). Otro estudio retrospectivo mostraba una supervivencia más corta en los pacientes con carcinoma de células grandes que en aquéllos con adenocarcinoma y carcinoma epidermoide (5). Los tumores

bronquioalveolar y tumores carcinoides constituyen notables excepciones, consideradas entidades clínicas diferentes con una historia natural propia que difiere de forma importante del CNMP (2).

Factores analíticos

clásicamente se incluyen como factores de mal pronóstico: la hemoglobina inferior a 11 g/dl, los niveles elevados de LDH, la hipercalcemia y la hipoalbuminemia (14). Esta última constituye un factor de menor supervivencia y peor respuesta al tratamiento quimioterápico, especialmente en CNMP avanzado (15-17). En un estudio que incluía pacientes con CNMP avanzado (estadios III-IV) se demostró que la mediana de supervivencia era de 6 meses en pacientes con albúmina inferior a 3,5 g/dl y de 8 meses para aquellos pacientes que presentaban valores superiores (7).

Actualmente se han descrito otros parámetros analíticos como la presencia de proteinuria y de alteraciones en la coagulación que parecen, influir negativamente en el pronóstico (2).

Factores moleculares

Como ya se comentó al principio, en los últimos años se han descrito una amplia variedad de factores moleculares con significado pronóstico. Estos factores fueron estudiados en piezas quirúrgicas resecaadas de pacientes que presentaban tumores en fases relativamente precoces, extendiéndose los resultados a aquellos pacientes con enfermedad no resecaable. De forma genérica, la activación de diversos oncogenes así como la pérdida de genes supresores se incluyen entre los factores moleculares más conocidos (14,15).

—Marcadores de proliferación

- *Ploidía*. La cantidad de ADN celular se estudia mediante citometría de flujo. Ésta puede determinar tanto la ploidía como el porcentaje de células que se encuentran en la fase S del ciclo celular. En varios estudios se ha visto que los pacientes con tumores diploides sobreviven más que los portadores de tumores aneuploides (16). Se ha demostrado que la aneuploidía es un factor de mal pronóstico en la mayoría de los tumores, asociándose a una histología y una evolución más agresivas de la enfermedad (17).

- *Ki67*. Constituye un factor de proliferación tumoral en el CNMP y en otros tumores sólidos, como la mama, donde su uso está más extendido (2). Un estudio que incluía 114 pacientes con enfermedad diseminada, mostró que los pacientes con valores altos de Ki67 (mediana por encima de 22-24% de expresión), presentaban un pronóstico significativamente peor que aquéllos que lo expresaban con niveles inferiores al 22% (18).

—Marcadores neuroendocrinos

Muchos tipos de CNMP poseen células pequeñas en las que se ha observado una cierta diferenciación neuroendocrina. Sería necesario identificar a este grupo

poblacional (supone un 17% de los adenocarcinomas de pulmón inoperables), ya que teóricamente presentan una mejor respuesta al tratamiento al ser más quimiosensibles, pero con una mayor tendencia a la diseminación precoz. Los marcadores de diferenciación neuroendocrina que se han empleado incluyen: *cromogranina*, *L-dopa descarboxilasa*, *gránulos nucleares densos*, *enolasa neuroespecífica (ENE)* y *Leu-7* (2).

Graciano y cols. randomizaron en dos grupos según expresaran o no los marcadores neuroendocrinos ENE, cromogranina y Leu-7. Se vio que los pacientes con tumores que expresaban dos o más de estas moléculas presentaban mejor respuesta al tratamiento (20).

—Oncogenes, genes supresores de tumores y receptores de factores de crecimiento

- *K-ras*. Es el oncogén más estudiado en las neoplasias pulmonares. Esta mutación ocurre en el 30-70% de los adenocarcinomas y carcinomas epidermoides. Aparece más frecuentemente en fumadores por lo que se cree que podría tener una relación directa con el tabaco (20). El valor pronóstico de las mutaciones en K-ras ha sido ampliamente estudiado por técnicas inmunohistoquímicas y moleculares. En un estudio prospectivo, se encontró que la presencia de éstas se asociaban a histologías muy indiferenciadas, con alto riesgo de recidiva y escasa supervivencia (21). Algunos estudios han confirmado claramente este hecho en el adenocarcinoma (22). Sin embargo, estos resultados se han demostrado sobre todo en enfermedad resecaable, mientras que en pacientes con enfermedad en estadios III o IV dichas alteraciones no parecen modificar el pronóstico (23).

- *p53* y *bcl-2*. p53 es un gen supresor de tumores cuya proteína constituye un factor de transcripción muy importante para mantener la integridad del genoma. El significado pronóstico de la expresión anormal de p53 ha sido analizado en diversos trabajos por medio del estudio del gen (25-28) o de su expresión inmunohistoquímica (29-32) o de ambos (33,34), y hasta la fecha se han obtenido resultados contradictorios. Sin embargo, en un metaanálisis reciente se concluye que la mutación de p53 se relaciona con un peor pronóstico (35). Hironori y cols. demuestran una relación directa entre la expresión de p53 mutada y un mayor porcentaje de Ki67, y por tanto una mayor actividad proliferativa del tumor (36). Probablemente se precisen estudios con un gran número de pacientes y alto poder estadístico que permita definir el auténtico valor de las anomalías de p53.

- *c-erbB1*. Es el gen responsable del receptor de crecimiento epidérmico EGFR-1. Diversos autores han estudiado el impacto de su expresión en la supervivencia. En un ensayo que incluía pacientes con enfermedad avanzada que habían sido previamente operados, se observó que aquellos pacientes con tumores que presentaban en la pieza quirúrgica EGFR-1 tuvieron una supervivencia mayor que aquéllos que no lo expresaban (mediana de supervivencia de 71 *versus* 28 meses, respectivamente) (37). Sin embargo, en un segundo estudio se observó que la expresión de EGFR-1 en el tumor, se asociaba a una pobre supervivencia (38). Como consecuencia de lo poco concluyentes que eran los resulta-

dos iniciales, desde el año 1993 se han realizado diversos trabajos demostrándose en los tres más importantes un peor pronóstico para los pacientes con CNMP en estadio avanzado que expresan EGFR-1 (37). Actualmente, la presencia de este receptor en el CNMP supone una diana de tratamiento en investigación.

- *c-erb-B2*: también ha sido analizado como factor pronóstico en el CNMP. Hasta la fecha, únicamente en dos estudios se logran resultados significativos en cuanto al valor pronóstico de la expresión de *c-erb-B2*, en los que se demuestra que la sobre-expresión de este gen implica un pronóstico negativo (37), sobre todo en el adenocarcinoma (38) y en el carcinoma epidermoide (39). Sin embargo, son varios los estudios que no han definido que este factor tenga un claro impacto en la supervivencia (38,39).

—Moléculas reguladoras de la apoptosis

- *bcl-2*. En varios estudios se demuestra que la sobre-expresión de *bcl-2* se asocia con un pronóstico favorable en los pacientes con CNMP en enfermedad avanzada (40).

—*p53*. Se incluye también en este grupo por su papel en la regulación de la muerte celular programada. Como se ha comentado antes, varios estudios apoyan que la expresión de esta proteína mutada ensombrece el pronóstico en los pacientes con CNMP (24,25).

- *β-tubulinas*. Tras diversas evidencias en estudios *in vitro*, en el año 1999, el grupo del Dr. Rosell analiza por primera vez en pacientes con CNMP que la presencia de diversas alteraciones en la secuencia de la diana de platicitaxel (esto es, la beta tubulina) podría tener implicaciones en términos de respuesta al fármaco citado (41). Posteriormente, varios grupos intentaron confirmar sin éxito estos datos, aunque sin evaluar la relación existente con la respuesta a taxanos (42,43). Un reciente estudio de nuestro grupo ha obtenido nuevos datos que apoyan las investigaciones desarrolladas por Rosell y cols., en el sentido de que la presencia de alteraciones en el exón 4 de la beta tubulina podrían ser marcadores de resistencia al platicitaxel en pacientes con CNMP (44).

—Factores inmunológicos

- *Haplotipo*. Los factores inmunológicos como FP en los pacientes con CNMP no han sido claramente establecidos. En un estudio reciente se otorga significación pronóstica independiente a la variedad DR del sistema de histocompatibilidad (HLA-DR). Por tanto, aquellos pacientes con CNMP portadores de este inmunofenotipo se asocian a peor pronóstico (12).

—Otras moléculas

- *CYP1A-1*. Un FP prometedor es el polimorfismo del gen *CYP1A-1*. Este gen es responsable de la activación metabólica del benzopireno, metabolito cancerígeno que se encuentra en el humo de los cigarrillos. La presencia de este polimorfismo podría estar relacionada con una mayor susceptibilidad al tabaco y por tanto al desarrollo de CNMP. Además, se ha visto que también se asocia a un mayor porcentaje de recidivas locales y peores resultados en supervivencia (2).

Factores pronósticos dependientes del tratamiento

Estos factores no pueden aplicarse inicialmente en la valoración del enfermo, ya que dependen de la respuesta al tratamiento aplicado, por lo se deben analizar valorando la evolución del paciente tras su administración. No está claro si este hecho es un factor independiente o si está relacionado con alguna variable inicial. Es decir, en el caso de la respuesta a quimioterapia ¿el hecho de responder supone en sí mismo un beneficio?, ¿o acaso la respuesta se debe a la presencia de otro factor, que es el que realmente ofrece mejor pronóstico? En este caso, ¿el paciente hubiera vivido lo mismo de no haber recibido quimioterapia? No hay una respuesta clara para los interrogantes, pero lo cierto es que los parámetros dependientes del tratamiento resultan significativos en algunos estudios multivariantes, por lo que merece la pena prestarles atención.

—*Resistencia cruzada con la administración de radioterapia*: parece existir resistencia cruzada entre la radio y la quimioterapia. Es decir, que en muchas ocasiones, la falta de respuesta a una conlleva la falta de respuesta a la otra. Parece que en esto interviene la modalidad de administración de la radioterapia. Las técnicas de hiperfraccionamiento y fraccionamiento acelerado permiten una distribución más uniforme de la dosis, demostrando así mejores resultados que con los tratamientos convencionales (2). Existe una clara relación entre la dosis de radioterapia administrada y la tasas de respuestas. En el estudio realizado por Pérez y cols., el porcentaje de fracasos fue del 48% con 40 Gys, del 38% con 50Gys y sólo del 27% con 60Gys (45).

—*Respuesta a la quimioterapia*: en todos los ensayos con quimioterapia realizados en pacientes con enfermedad avanzada, los pacientes que han respondido al tratamiento han mostrado una supervivencia más prolongada. Los diversos estudios multivariantes la muestran como una variable independiente y muy significativa (31). Un estudio de 292 pacientes con enfermedad avanzada (la mayoría en estadio IV) demostró una mediana de supervivencia de 6 meses en aquéllos que no tenían respuesta y de 14 meses entre los que sí la había (46).

ENFERMEDAD RESECABLE

Actualmente existen muy pocos estudios dirigidos a establecer FP en base a los hallazgos clínicos en las etapas limitadas del CNMP. En éstas, el pronóstico depende básicamente de:

—La probabilidad de supervivencia del paciente a la intervención, estimada entre otros parámetros por las pruebas de función respiratoria postquirúrgica.

—Factores relacionados con el tumor que valoran la probabilidad de resección completa, sobre todo en los casos más límites para la cirugía, como son en cT4 y cN2.

—Consideraciones pronósticas relacionadas con las distintas opciones de tratamiento, como en el caso de realizar una resección amplia *versus* lobectomía.

Feinstein y Wells propusieron, desarrollaron y validaron un sistema de estadificación basado en la “*severi-*

dad clínica". En este sistema se definían cinco estadios de severidad clínica en función de la presencia y gravedad de las manifestaciones clínicas, su repercusión sobre el estado funcional y la comorbilidad del paciente. Este sistema tenía más consistencia que otros parámetros como el peso y/o el estado funcional aisladamente, en pacientes con enfermedad resecable (2).

Una situación especial la constituyen aquellos pacientes con tumores resecables pero no operables. En éstos, la administración de radioterapia primaria con intención curativa es el tratamiento opcional estándar. Sin embargo, con la radioterapia se obtienen resultados inferiores a los de la resección, en términos de control local y porcentaje de supervivencia (39).

A continuación, exponemos los diversos factores pronósticos asociados a estadios resecables (2) (Tabla IV).

Factores pronósticos dependientes del paciente

El estado general, la pérdida de peso, el sexo y la edad

Son FP independientes a tener en cuenta en la enfermedad potencialmente curable de la misma forma que en enfermedad avanzada (2).

Hábito tabáquico

Se han realizado varios trabajos que intentan correlacionar el pronóstico de CNMP y el hábito tabáquico preoperatorio del paciente. Uno de ellos, ya hipotetizaba el posible efecto mutagénico de los componentes del tabaco sobre el epitelio respiratorio. Dicho efecto se demostraba por una mayor expresión de Ki67 determinada antes de la cirugía en los pacientes fumadores, en contraposición con los no fumadores, y por tanto una mayor tendencia a la proliferación y a la diseminación (46).

Factores pronósticos dependientes del tumor

1. Como se muestra en la tabla IV, factores como el estadio, el nivel ganglionar afectado y el tamaño tumoral influyen claramente en el pronóstico de la enfermedad resecable de la misma forma que en la enfermedad avanzada (2).

2. *Histología*: las características histológicas en la enfermedad resecable también se han analizado como posibles FP. Sin embargo en la mayoría de los estudios se han obtenido resultados bastante variables. De todos los datos relacionados con este apartado, los estudios con un mayor grado de evidencia se refieren al índice mitótico y a la angiogénesis tumoral. El resto de los parámetros como son el grado histológico, el tipo celular y la invasión vascular no se ha demostrado que posean valor pronóstico independiente.

3. *Factores analíticos*: en la enfermedad resecable, la presencia de hipercalcemia se ha visto que influye negativamente en el pronóstico. De la misma forma que en estadios avanzados de CNMP, hay trabajos que relacio-

TABLA IV

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CNMP (ENFERMEDAD RESECABLE)

<i>FP relacionados con el huésped</i>	
Estado general	
Pérdida de peso	
Sexo	
Edad	
Hábito fumador	
Calidad de vida	
Estado civil	
Ánimo depresivo	
<i>FP relacionados con el tumor</i>	
<i>Extensión de la enfermedad</i>	
Estadio	
Tamaño del tumor primario	
Afectación ganglionar	
Presencia de metástasis intrapulmonares	
Citología pleural	
<i>Histología</i>	
Grado	
Invasión vascular	
Tipo celular	
Número de mitosis	
Infiltración linfoide	
<i>Parámetros analíticos</i>	
LDH	
Proteinuria	
Alteraciones en la coagulación	
<i>Factores moleculares</i>	
Marcadores de proliferación:	<i>Ploidía, %células en fase S, PCNA, Ki67, AgNOR, presencia de timidina H³</i>
Marcadores neuroendocrinos:	<i>ENE</i>
Oncogenes, genes supresores de tumores y receptores de factores de crecimiento:	<i>Kras, Rb, P53, c-erbB2, fos</i>
Moléculas reguladoras de la apoptosis:	<i>P53, caspasas, p21, bcl-2, c-jun, ciclinas</i>
Angiogénesis:	<i>VEGF, angiopoetinas</i>
Moléculas de adhesión:	<i>CD44, placoglobina</i>
Otras moléculas:	<i>HLA, grupo sanguíneo, CYPIA 1, catepsina B</i>
<i>FP relacionados con el tratamiento</i>	
Tipo de cirugía	
Retraso pretratamiento	

nan la presencia de proteinuria y de alteraciones en la coagulación con peores resultados tras la cirugía (2).

4. Factores moleculares

—Marcadores de proliferación

• *Ploidía y Ki67*. En la enfermedad resecable, los tumores con un predominio de diploidía presentan mejor pronóstico aquellos con más células aneuploides (21). Como ya se comentó en la enfermedad avanzada, la expresión de Ki67 constituye uno de los principales índices de la actividad proliferativa tumoral.

En etapas iniciales de la enfermedad, los tumores con una rica expresión de Ki67 presentan un pésimo pronóstico (22).

- *PCNA (proliferating cell nuclear antigen)*. Constituye un marcador de proliferación recientemente descrito. Algunos estudios realizados al respecto se obtuvieron resultados significativos en cuanto a la relación entre la agresividad tumoral y la expresión de PCNA (2,22).

- *Índice de timidina radioactiva (TLI)*. Esta técnica expresa el grado de proliferación celular en función de la captación celular en cultivos de timidina tritiada (TimidinaH) (3). De esta forma se dice que los tumores que presentan un TLI inferior al 3% se correlacionan con una menor agresividad clínica. El TLI entre las diversas variedades histológicas varía entre un 4%, más frecuente en los adenocarcinomas, a un 30% en otros CNMP (47). Éstos son estudios sobre células vivas en cultivo, por lo que es necesario estudios que trasladen estos hallazgos a la clínica diaria.

- *Región organizadora nucleolar argirofílica (AgNOR)*. Se ha visto que la expresión de AgNOR en etapas iniciales de la enfermedad es menor que en los estadios más avanzados. En un trabajo realizado al respecto, se demostró que niveles elevados de esta molécula en la enfermedad resecable se asociaban a peores resultados. Por tanto el valor pronóstico de AgNOR se debe considerar únicamente en la enfermedad inicial (estadios I y II) (49).

—Marcadores neuroendocrinos

- *ENE*. El valor de este marcador también se ha estudiado en la enfermedad potencialmente curable. Niveles elevados sugieren mayor diferenciación neuroendocrina, que aunque implique una mayor tendencia a la diseminación precoz, también se asocia a una mayor quimiosensibilidad (46).

—Oncogenes, genes supresores y receptores de factores de crecimiento

- *K-ras*. Algunos trabajos realizados en pacientes con enfermedad resecable, han analizado el valor de K-ras como predictor de supervivencia. La mayoría de los trabajos evidencian una relación con una supervivencia menor, sobre todo en los casos de enfermedad resecable (50,51) o con ganglios linfáticos negativos tras a cirugía (50). También la alteración del gen K-ras se ha asociado con la respuesta a la quimioterapia y a la radioterapia (52). Rodríguez y cols. observaron que las mutaciones del codón 12 de dicho gen aparecen más frecuentemente en el subtipo histológico de adenocarcinoma. En este mismo estudio, se demostró que la presencia de dicha mutación en pacientes con adenocarcinoma y estadios I o II constituyen un FP adverso para la supervivencia. Sin embargo, cuando se consideraba un grupo de pacientes con CNMP, sin diferenciar subgrupos histológicos, la presencia de la mutación en K-ras no tenía significación pronóstica (49).

- *Retinoblastoma (Rb)*. Se sabe que la expresión del gen del Rb está presente en más de un 80% de los CNMP resecaados, sobre todo en adenocarcinoma. Parece que la ausencia de expresión de dicho gen, carece de significación pronóstica independiente aunque sí se ha

relacionado con la acumulación de p53 anómala (asociada a un peor pronóstico) (50).

- *p53 y bcl-2*. Son oncoproteínas implicadas en la patogénesis del CNMP. Recientemente se ha estudiado el valor pronóstico de cada una de ellas. Un estudio otorga significación pronóstica negativa a los pacientes con enfermedad resecable que sobre-expresan p53. En este mismo estudio, el análisis de bcl-2 no mostró significación pronóstica. Por otro lado, Ritter y cols han encontrado un intervalo libre a la progresión o una supervivencia mayor en aquellos pacientes con expresión de bcl-2, especialmente cuando se trataba de carcinomas epidermoides (52). Estos resultados contrapuestos podrían atribuirse a la influencia de otras alteraciones moleculares concomitantes como se sugirió en un estudio que analizó también p53 y bax (53).

- *c-erbB2*. Es un proto-oncogén que codifica para una proteína transmembrana con actividad intrínseca tirosín kinasa. En los tejidos normales, la expresión de este gen es baja. Sin embargo la amplificación y sobre-expresión de éste, se han observado en neoplasias de mama, vejiga y en el CNMP. De la misma forma que con otras moléculas implicadas en la carcinogénesis, se ha investigado el valor pronóstico de este gen. Los estudios realizados para evaluar el valor pronóstico de esta molécula en el CNMP resecable no lograron resultados significativos (55).

—Moléculas reguladoras de apoptosis

- *Caspasas*. La caspasa-3 es una cisteín-proteasa que libra un papel importante en la regulación de la muerte celular. Un reciente estudio confiere interés pronóstico a esta proteasa, demostrando que la sobre-expresión de la variedad “caspasa-3 inactivada” se asocia a un pobre pronóstico en la enfermedad resecable (56).

- *c-jun*. Su sobre-expresión se ha relacionado también con cifras más bajas de supervivencia en los pacientes con CNMP resecable (57).

- *p21(CIP1/WAF1)*. p21 es un inhibidor de la kinasa dependiente de ciclina, cuya expresión parece estar implicada en la quimiorresistencia. Existen estudios que demuestran la elevada correlación entre la expresión de p21(CIP1/WAF1) y p185 (her2-neu o c-erb-B2) en tumores primarios y en los ganglios afectados en CNMP. Por tanto, la sobre-expresión de ambas moléculas podría estar relacionada con un peor pronóstico. Sin embargo, sólo en uno de los trabajos realizados al respecto existe significación estadística (58).

- *p-16^{INK4A}*. Okamoto y cols. señalan en un reciente trabajo la posibilidad de que las anomalías de p16^{INK4A} se asocien a una mayor tendencia a la aparición de metástasis en los pacientes con CNMP resecable (59).

—Angiogénesis

La angiogénesis tumoral o formación de nuevos vasos, es una característica fundamental del tejido tumoral, permitiéndole su crecimiento y diseminación a distancia. En el proceso de la angiogénesis se han demostrado varios factores implicados como la trombospodina y los factores de crecimiento endotelial inducidos por el tumor. La cantidad de vascularización puede medirse mediante téc-

nicas de inmunohistoquímica que detectan el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), las angiopoetinas, etc., y por la densidad de microvasos del endotelio (IMVD), que se ha visto se correlacionan de forma significativa con la aparición de metástasis en los pacientes con CNMP sometidos a cirugía curativa (2).

- *VEGF y angiopoetinas.* Las moléculas de angiopoetina (Ang-1 y 2) se han identificado recientemente y actúan como potentes factores angiogénicos cuya función se relaciona con la expresión de VEGF. Con objeto de obtener un correlato clínico entre la expresión de Ang en CNMP, se elaboró un estudio que reclutaba pacientes con CNMP en estadio I-IIIa. Se examinó en cada uno de los pacientes la expresión de Ang1-2 así como la de VEGF. En este estudio se observó que no existía relación significativa entre la expresión de Ang-1 y valores elevados en IMVD, sin embargo sí existía entre la expresión de Ang-2 y el valor de IMVD (36). En este mismo estudio se concluye también que los pacientes con valores elevados de esta proteína, también expresan altamente VEGF, situación también relacionada con un pronóstico adverso.

—Moléculas de adhesión celular

- *CD44.* Es una glicoproteína de membrana de la familia de las cadherinas que interviene en la adhesión intercelular. Chen y cols. demostraron que los niveles de CD44 y CD54 linfocíticos eran superiores en los pacientes con CNMP frente a los que no padecían la enfermedad. Además, en los pacientes con CNMP, la expresión de CD44 y CD54 era mayor cuando existía afectación ganglionar y en los estadios III y IV, de forma estadísticamente significativa, respecto a los estadios I y II (61).

- *Placoglobina o gamma catenina.* Tanto la β -catenina como su homólogo, la catenina o placoglobina, son uno de los principales constituyentes de las proteínas de anclajes de las uniones adherentes intercelulares. La placoglobina no sólo actúa de puente intercelular sino que se ha visto que también puede activar la transcripción mediada por factor activador de linfocitos (LEF) y factor de células T (TCF). En algún estudio se ha demostrado que la ausencia de placoglobina en las células tumorales favorece la diseminación tumoral locoregional y a distancia (59). Sin embargo son resultados de estudios aislados que necesitan ser contrastados en posteriores series.

- *Syndecan-1.* Es un proteoglicano ubicado en la matriz extracelular con múltiples funciones, entre las cuales se encuentra la de la unión del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y la estimulación de su actividad. Los niveles elevados de FGF soluble y de syndecan-1, ejercen una influencia positiva en el pronóstico de los pacientes con CNMP (63).

—Otros factores moleculares

- *CYPIA-1.* En la enfermedad resecable del CNMP, se ha visto que los pacientes portadores de este polimorfismo, presentan mayor riesgo de recidivas locales tras la cirugía que aquéllos que no son portadores de esta variante genética (2).

- *Grupo antigénico sanguíneo.* Diversos investigadores publicaron que la expresión de antígenos sanguí-

neos A y AB se asociaban con mayor supervivencia tras la cirugía, al compararlo con pacientes que no presentaban dichos grupos sanguíneos (53).

Por otro lado un trabajo reciente ha demostrado que si el tumor expresa los antígenos glucídicos relacionados con el grupo sanguíneo (H/Ley/Leb), la supervivencia a los 5 años con respecto a aquellos tumores que no los expresan es peor (20,9 vs 58%) (64).

- *Catepsina B.* Constituye un grupo específico de proteínas con acción peptidasa del nucleosoma que requieren las células tumorales para llevar a cabo el proceso de la invasión y metastatización hacia otros tejidos. Se ha intentado correlacionar la acción de esta proteína con la afectación ganglionar secundaria en el CNMP. Wells y cols. mostraron un incremento de la actividad del enzima de 1,8 veces en los ganglios afectados *versus* los no infiltrados y una actividad de 4,5 veces mayor en el tejido pulmonar afecto *versus* el parénquima sano. Concluyeron que existe correlación entre los elevados niveles de catepsina B en ganglios afectados y el grado de invasión tumoral. Por tanto, la sobre-expresión de esta molécula parece ser un FP negativo en los pacientes con CNMP, aunque faltan todavía estudios que confirmen estos hallazgos (65).

- *Ciclina A.* Los pacientes con enfermedad resecable que no expresan esta molécula se asocian a un pronóstico más pobre que los pacientes con niveles normales de ciclina (61).

- *c-fos.* Los enfermos con tumores que no expresan este gen o presentan mutaciones del mismo, tienen resultados en supervivencia peores que aquéllos que lo expresan normalmente (61).

Otras moléculas analizadas en estudios aislados y que no han tenido resultados concluyentes a la hora de demostrar su valor pronóstico son: *MRP-1, CYFRA-21-1, KAI-1, sIL-2R* (2).

Factores pronósticos dependientes del tratamiento

Tipo de cirugía

Se obtienen mejores resultados cuanto más radical y más amplios sean los márgenes de resección. Por este motivo las resecciones “económicas” sólo deben realizarse en los pacientes con una capacidad ventilatoria ya comprometida. Es el factor dependiente del tratamiento más importante en pacientes con CNMP resecable.

Impacto en el pronóstico del retraso pretratamiento

Existen algunos trabajos que analizan las correlaciones entre el intervalo de tiempo transcurrido hasta el diagnóstico del CNMP y la supervivencia. Sólo en uno de los estudios se demostró una asociación entre el retraso y la supervivencia (67,68). Se estudió también por separado la relación entre la supervivencia y el retraso en el diagnóstico dependiente del paciente (esto es, el tiempo transcurrido entre detección del primer síntoma y el primer contacto con un médico). Se vio que la supervivencia parece estar más influida por los factores dependientes del paciente

que por los debidos a la demora asistencial (esto es, el tiempo transcurrido entre el primer médico que ve al paciente y el diagnóstico) (68). En otro estudio se demostró también que el retraso de la enfermedad en el ámbito prehospitalario era mayor para la enfermedad de estadios III y IV que para los casos en estadios I y II, pero no en el hospital (65). Un dato a tener en cuenta es el obtenido en un estudio en 29 pacientes en los que se observó que 6 de los tumores durante la espera pretratamiento, pasaron de ser resecables a ser no resecables (64).

CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN

De la misma forma que para el CNMP, en el microcítico se han identificado numerosos factores pronósticos. Pueden clasificarse igualmente en tumor dependientes y huésped dependientes.

FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE

Estado general

El estado funcional es reflejo de dos aspectos en el paciente oncológico y más todavía en este tipo de tumor: el grado de extensión de la enfermedad y la tolerancia al tratamiento. Incluso los pacientes que presentan valores subóptimos en las escalas de cuantificación del estado general, pueden beneficiarse de tratamiento (72).

Edad y sexo

El sexo masculino es un efecto adverso para el pronóstico en algunas series, pero no en todas (69). En algunos trabajos la edad avanzada se ha considerado un factor independiente de mal pronóstico. En estas situaciones, generalmente los resultados están expuestos a las limitaciones de las dosis y reducción en el tiempo de tratamiento (67).

FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL TUMOR

Estadio clínico

Los carcinomas microcíticos de pulmón (CMP) se clasifican según la extensión de la enfermedad en limitada y enfermedad diseminada. Se entiende por enfermedad limitada aquella que puede ser erradicada incluyendo toda la enfermedad en un campo de radiación. La enfermedad diseminada claramente se asocia a peor pronóstico. Todas las series coinciden en considerar el estadio como el factor pronóstico más poderoso (8,10,70). Ocasionalmente han surgido estudios que intentan realizar una estimación pronóstica de la enfermedad a partir de una combinación de parámetros clínicos y de laboratorio, lo que evitaría la realización de exploraciones caras o molestas para el paciente (9). Sin embargo, en el momento actual, los expertos

recomiendan seguir incluyendo el estadio en la valoración pronóstica (74).

También se ha estudiado el valor de la localización y el número de metástasis en el cáncer microcítico de pulmón. Se consideran factores adversos para la supervivencia la afectación hepática (74) y la presencia de localizaciones múltiples (76). Sin embargo, no se ha podido demostrar un efecto desfavorable sobre la supervivencia de la afectación del sistema nervioso central (76), pleura, y médula ósea (78). El valor de esta última se ha debatido constantemente pero hay que considerar que la infiltración de la médula únicamente cambia el estadio entre el 0 y el 5% de los pacientes, por lo que el beneficio global de realizar rutinariamente biopsia puede ser insignificante. De hecho, en los últimos estudios se propone que la biopsia de médula ósea debe omitirse en los pacientes con recuentos celulares normales, niveles no elevados de LDH, y ausencia de afectación ósea en el TAC (79).

Datos analíticos

De la misma forma que para la variedad no microcítica, en el cáncer de células pequeñas un valor de LDH elevado afecta negativamente a la supervivencia. La LDH junto con el estado funcional del paciente constituye el factor pronóstico más reproducible. Ésta se eleva en un 33-57% de los pacientes con CMP y en un 85% de los pacientes que presentan enfermedad diseminada (76). Además se considera un factor desfavorable para conseguir una respuesta completa en la enfermedad limitada. Otros parámetros analíticos relacionados con un mal pronóstico son: anemia, hipoalbuminemia, elevación de FA, hiponatremia e hipouricemia. Estas dos últimas alteraciones se relacionan con la secreción ectópica de hormona antidiurética (SIADH) lo que constituye un síndrome paraneoplásico frecuente en esta variedad histológica

Factores moleculares

Marcadores de proliferación

—*Ki67 y porcentaje de células en fase S*: de la misma forma que ocurría en los CNMP, podemos encontrar parámetros (Ki67, porcentaje de células en fase S, etc.) relacionados con la capacidad proliferativa de los tumores microcíticos. El índice de Ki67 se correlaciona con un peor pronóstico de forma significativa, mientras que la relación del porcentaje de células en fase S con el pronóstico es más dudosa (27).

Marcadores neuroendocrinos

—*ENE*: clásicamente se decía que la expresión de ENE carecía de significación pronóstica (59). Sin embargo, estudios más recientes atribuyen valor pronóstico negativo a este marcador, así como a otros nuevos como la calcitonina (78). Oncogenes, genes supresores de tumores y receptores de factores de crecimiento.

—*c-myc*: es el único oncogen que se ha visto relacionado con el pronóstico del CMP. Éste es un oncogén dominante que pertenece a la clase de factores de transcripción celular (NTF). El oncogén *c-myc* se expresa en todas las células e interviene en la división y diferenciación celular. La mutación de este protooncogén altera la función de genes productores de proteínas o factores de transcripción nuclear, conduciendo así al fenotipo neoplásico. Su expresión se encuentra amplificada, además de en el CMP, en el cáncer de mama, de ovario y en el neuroblastoma. Los tumores con activación de *c-myc*, presentan un comportamiento clínico más agresivo y mayor resistencia a la radioterapia y a la quimioterapia (79).

—*p53*: la mayoría de los tumores de esta variedad presentan también mutaciones de la *p53*, pero tal alteración no se ha relacionado con el pronóstico (2).

Angiogénesis

—*VEGF*: la angiogénesis tumoral expresada mediante la microvascularización tumoral por la acción de mediadores como el VEGF, se correlacionan de forma significativa con la aparición de metástasis en el CNMP. En un estudio reciente centrado en investigar el papel de la angiogénesis en el CMP, se estudió una cohorte de 87 pacientes con tratamiento quimioterápico adyuvante. Se determinó en cada una de las piezas quirúrgicas los niveles de VEGF utilizando anticuerpos monoclonales anti-VEGF. Tras un seguimiento de 109 meses, se observó que los pacientes que tenían tumores con sobre-expresión de VEGF y por tanto una mayor microvascularización del lecho tumoral se asociaba a peores resultados medidos en supervivencia global ($p < 0,0008$ y $p < 0,001$, respectivamente) (80).

Moléculas de adhesión

—*Integrina $\beta 1$* : se han investigado nuevas moléculas implicadas en la respuesta al tratamiento de los pacientes con CMP. Una de ellas es la integrina $\beta 1$. Las integrinas son proteínas situadas en la membrana celular que conectan con el citoesqueleto, con la matriz extracelular y con otras células. Oshita y cols. concluyen que la supervivencia de los pacientes con CMP que expresan niveles elevados de integrina $\beta 1$ es significativamente peor que la de aquéllos que presentan niveles más bajos (81,82).

—*Syndecan-1*: Aunque este hecho cobra más importancia en el grupo de los CNMP, en el cáncer microcítico es también un factor a considerar (63).

FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

Uno de los factores más importantes para la supervivencia es una respuesta completa a la quimioterapia. El 15-20% de los pacientes tendrán una remisión completa, que ofrecerá una ventaja en la supervivencia global de cuatro meses considerando la enfermedad limitada y

la diseminada (3). Por otro lado, en 15-20% de los pacientes presenta remisiones completas que permiten supervivencias prolongadas. Sin embargo, es posible que la quimioterapia suponga un modo de seleccionar a los pacientes con mejor pronóstico inherente (por ejemplo, con menor masa tumoral), que también hubieran sobrevivido más sin tratamiento (5).

ÍNDICES PRONÓSTICOS EN EL CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN

Los estudios de FP permiten la elaboración de índices pronóstico que agrupan los parámetros más significativos. A través de ellos se obtiene un valor calculado a partir de una fórmula o de un algoritmo en el que se manejan varios FP, en relación a la probabilidad de responder al tratamiento o de sobrevivir cierto número de años (5,74).

Durante los últimos años se han diseñado varias clasificaciones pronósticas para los CMP, de cara a identificar pacientes con más posibilidades de supervivencia a largo plazo. De acuerdo con tales índices, las terapéuticas más novedosas podrían reservarse para aquellos enfermos con datos de mal pronóstico y buen estado general. A continuación presentamos tres de las clasificaciones pronósticas más utilizadas:

Christie Hospital, Manchester

Esta clasificación incluye seis parámetros, uno de ellos es un FP dependiente del huésped (estado general) y el resto son FP dependientes del tumor. Dentro de estos últimos, predominan los valores analíticos (LDH, sodio, FA y bicarbonato), que junto con la presencia de enfermedad diseminada, completan esta clasificación. En base a la puntuación que reciba el paciente, se situará en un estadio pronóstico que a su vez se relaciona con una supervivencia determinada (Tablas V y VI).

Clasificación SWOG (Albain)

Se realizó analizando los datos correspondientes a 2.580 pacientes. Se tuvieron en cuenta 4 parámetros: el estadio, la LDH, la edad y la afectación pleural. A cada uno de ellos se les asignó un valor determinado que permitía clasificar a la enfermedad en cuatro grupos (I-IV). A cada uno de ellos le correspondía un valor estimativo de la mediana de supervivencia global y un valor correspondiente al porcentaje de supervivientes a los dos años (Tabla VII).

Clasificación de Londres (Souhami) (83)

Utiliza cuatro parámetros. Tres de éstos son factores analíticos: albúmina, sodio y fosfatasa alcalina, y el cuarto es el índice de Karnofsky. En función de los distintos valores de cada uno de los factores mencionados, el paciente puede formar parte de un grupo de mal o buen pronóstico. Aquéllos que no presenten valores pertenecientes a uno u otro grupo, serán clasificados en un

TABLA V

CHRISTIE HOSPITAL, MANCHESTER

<i>Parámetros:</i>
Enfermedad diseminada
Estado general <40 (escala de Karnosky)
LDH >450 µ/L
Na <132 mmol/L
Fosfatasa alcalina >165 U/L (o 1,5 veces el límite superior)
Bicarbonato <24 mmol/L

TABLA VI

CHRISTIE HOSPITAL, MANCHESTER

<i>Estadio</i>	<i>Puntuación</i>	<i>Supervivencia</i>
Pronóstico bueno	0-1	>2 años
Pronóstico intermedio	2-3	<1 año
Pronóstico malo	≥4	<6 meses

TABLA VII

CLASIFICACIÓN SWOG (ALBAIN)

<i>Grupo</i>	<i>Estadio</i>	<i>LDH</i>	<i>Edad</i>	<i>Afectación pleural</i>	<i>Mediana superv.</i>	<i>Superv. a 2 años</i>
I	Limitado	N	<70	No	19	40%
II	Limitado	N o alta	> o <70	Sí o no	12,5	20%
III	Diseminado	N	< o >70	Sí o no	10,5	10%
IV	Diseminado	Alta	< o >70	Sí o no	6,5	2%

grupo de pronóstico intermedio. A diferencia de las clasificaciones anteriores, en ésta no se recoge una relación directa con la supervivencia (Tabla VIII).

Este tipo de índices no están muy difundidos en el CMP, probablemente por lo limitadas que son las diversas opciones de tratamiento en este grupo de pacientes.

INTEGRACIÓN Y APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

En primer lugar, existen numerosas variantes de estudio que afectan a los criterios de estadificación y diagnóstico para la identificación de los distintos pacientes; al tipo de análisis estadístico; a los factores pronóstico incluidos en el análisis; a los métodos usados para definir, medir o clasificar los factores; a los tratamientos recibidos por los pacientes del estudio; y a las correcciones estadísticas apropiadas para el análisis de los factores postratamiento. Estas variaciones conllevan una serie de potenciales problemas como son el bajo poder estadístico, presencia de falsos negativos y resultados conflictivos entre los distintos trabajos.

Por otro lado, a excepción de un pequeño número de factores con valor predictivo consistente, la literatura al respecto es controvertida en cuanto a la significación pronóstica del resto de factores.

Son pocos los estudios que tratan de integrar factores de reciente aparición junto con los factores validados en estudios previos. Ello dificulta discriminar la carga factorial de la nueva variable con respecto a las ya existentes.

Además, la naturaleza multidimensional del pronóstico no recibe atención por la mayoría de los investigadores. Esto es debido a que el principal objetivo de muchos de los trabajos realizados hasta la fecha es la determinación de predictores de supervivencia.

A pesar de los importantes avances realizados

TABLA VIII

CLASIFICACIÓN DE LONDRES (SOUHAMI)

<i>Estadio</i>	<i>Parámetros</i>
Buen pronóstico	Karnofsky >70 Albúmina >3,9 g/l Na >136 mmol/l Fosfatasa alcalina <1,5 veces el límite superior
Mal pronóstico	Karnofsky <40 Albúmina <3,8 g/l Na <135 mmol/l Fosfatasa alcalina >1,5 veces el límite superior
Pronóstico intermedio	No incluido en ninguno de los otros dos

durante los últimos años en la investigación de los factores pronósticos moleculares, todavía es pronto para poder utilizarlos de manera rutinaria en la práctica clínica. Sin embargo, actualmente ya se están realizando ensayos clínicos en los que se utilizan marcadores moleculares en la randomización de los pacientes incluidos.

CORRESPONDENCIA:

M. González Barón
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Espinosa E, González Barón M, Póveda J, Ordóñez A. The information to the terminal patient. *Eur J Cancer* 1993; 29 A: 1795-96.
2. Brundage M, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer A decade of progress. *Chest* 2002; 122: 1037-57.
3. Staley K. Prognostic factors for survival in patients in patients with inoperable lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 1980; 65: 25-32.
4. Mountain C. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89: 225-33.
5. Espinosa E. Factores pronósticos en los carcinomas no microcíticos de pulmón. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 1993.
6. Garrido P. Factores pronósticos en el carcinoma pulmonar de células pequeñas. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 1993.
7. Stahel R. Diagnosis, staging and prognostic factors of small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 1991; 3: 306-11.
8. O'Connell J, Kris M, Gralla R. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1604-14.
9. Mountain C, Carr D, Martini N. Staging of lung cancer 1979. American Joint Comité for Cancer Staging and End Results Reporting. Chicago 1980.
10. Albain K, Crowley J, Le Blanc M, Livingston R. Determinants of improved outcome in small cell lung cancer: an analysis of the 2580 patients. Southwest Oncology Group Data Base. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1563-74.
11. Ruckdeschel J, Finkelstein D, Mason B, Creech R. Chemotherapy for metastatic non-small cell bronchogenic carcinoma. *J Clin Oncol* 1985; 1: 72-79.
12. Nakamura H, Saji H, Ogata, Hosaka M, Hagiwara M, Kawasaki N. Immunologic parameters as significant prognostic factors in lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 37: 161-9.
13. Ganz PA, Lee JJ, Siau J. Quality of life assesment. An independent prognostic variable for survival in lung cancer. *Cancer* 1991; 67 (12): 3131-5.
14. Hittelman WN. Clones and subclones in the lung cancer field. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1796-02.
15. Park IW, Wittuba II, Maitra A, et al. Multiple clonal abnormalities in the bronchial epithelium of patients with lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1863-9.
16. Bononi P, Gale M, Rowland K. Pretratment prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer patients receiving combined modality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 247-57.
17. Minna J, Pass H, Glatstein E, Ihde D. Cancer of the lung. En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer: Principles and practice of the Oncology*. 4ª ed. Philadelphia: Ed. Lippincot, 1997. p. 607-10.
18. Ishida H, Irie K, Itoh T, Furukawa T, Tokunaga O. The prognostic significance of p53 and bcl-2 expression in lung adenocarcinoma and its correlation with Ki-67 growth fraction. *Cancer* 1997; 80: 1034-45.
19. Graziano SL, Mazid R, Newman N. The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predictive chemotherapy response in patients with non small cell-lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1398-06.
20. Rhodenhuis S, van de Wetering ML, Mooiw J. Mutacional activation of the K-ras oncogene: a possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung. *N Eng J Med* 1987; 317: 929-36.
21. Slebos R, Kibbelaar R, Dalesio O. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Eng J Med* 1990; 323: 561-72.
22. Harada M, Dosaka-Akita H, Miyamoto H, Kuzumaki N, Kawakami Y. Prognostic significance of the expresión of k-ras oncogene product in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1992; 69: 72-7.
23. Rodenhuis S, Boerritger L, Top B, et al. Mutational activation of the K-ras oncogene and the effect of chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the lung: A prospective study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 285-91.
24. Kwiatkowski DJ, Harpole DH Jr, Godleski. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2468-78.
25. Medhi SA, Tatum HA, Newman NB. Prognostic markers in resected stage I and II non small cell lung cancer: an analysis of 260 patients with five years follow-up. *Clin Lung Cancer* 1999; 1: 59-70.
26. Mitsudomi T, Lam S, Shirakusa T, et al. Detection and sequencing of p53 gene mutations in bronchial biopsy samples in patients with lung cancer. *Chest* 1993; 104: 362-65.
27. De Anta J, Jassem E, Rosell R, et al. TP53 mutational pattern in Spanish and Polish non-small cell lung cancer patients: null mutations are associated with poor prognosis. *Oncogene* 1997; 15: 2951-8.
28. Huang CL, Taki T, Adachi M, et al. Mutation of p53 and Kras genes and prognostic factors for non small cell lung cancer. *Int J Oncol* 1998; 12: 553-63.
29. Lee J, Yoon A, Kalapurakal S, et al. Expression of p53 oncoprotein in non-small lung cell lung cancer: A favourable prognostic factors. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1893-03.
30. Volm M, Mattern J. Immunohistochemical detection of p53 in non-small-cell lung cancer (letter). *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1249.
31. Dalquen P, Sauter G, Torhost J, et al. Nuclear p53 overexpression is an independent prognostic parameter in node-negative non-small cell lung carcinoma. *J Pathol* 1996; 14: 497-03.
32. Nishio M, Koshikawa T, Kurohishi T, et al. Prognostic significance of anormal accumulation in primary resected non-small cell lung cancers. *J Clin Oncol* 1996; 14: 497-02.
33. Vega JF, Iniesta P, Carles T, et al. p53 exon 5 mutations as a prognostic significance of shortened survival in non small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997; 76: 44-51.
34. Mitsudomi T, Omaya T, Nishida K, et al. p53 nuclear immunostaining and gene mutations in non-small-cell-lung cancer and their effects on patients survival. *Ann Oncol* 1995; 6: S9-S13.
35. Steels E, Paesmans M, Berghmans T, et al. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Eur Respir J* 2001; 18: 705-19.
36. Hironori I, Koji I, Tsuyoshi I, Tsugio F, Osamu T. The Prognostic Significance of p53 and Expresión in Lung Adenocarcinoma and Its correlation with Ki-67 Growth Fraction. *Cancer* 1997; 80: 1034-45.
37. Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A. Cancer of the lung. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 2000. p. 849-950.
38. Kern JA, Seblon RJ, Top B, et al. C-erb-B2 expression and codon 12 K-ras mutations both predict shortened survival for patients with pulmonary adenocarcinomas. *J Clin Invest* 1994; 93: 516-20.
39. Fontanini G, Vignati S, Bigini D, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in non-small cell lung cancer correlates with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes in the squamous subtype. *Eur J cancer* 1995; 31: 178-3.
40. Cox G, Louise Jones J, Andi A, Abrams KR, O'Byrne KJ. Bcl-2 is an independent prognostic factor and adds to a biological model for predicting outcome in operable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34: 417-26.
41. Rosell R, Fossella F, Milas L. Molecular markers and targeted therapy with novel agents: prospects in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 38: 43-9.
42. Kelley MJ, Li S, Harpole DH. Genetic analysis of the beta-tubulin gene, TUBB, in non-small cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93: 1886-8.
43. Tsurutani J, Komiya T, Uejima H, et al. Mutational analysis of the beta-tubulin gene in lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 35: 11-6.

44. De Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, Casado E, Fresno Vara JA, Hardisson D, et al. Beta-tubulin sequence analysis in non small cell lung carcinoma: could beta-tubulin pseudogenes be involved in clinical response to plactaxel? (Accepted for publication in Lung Cancer).
45. Pérez C, Pajak T, Rubin P, et al. Long term observations of the patern failure in patients with unresectable non-oat-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Biol Phys* 1988; 15: 69-73.
46. Skov B, Sorensen J, Hirsch S, Larsson L, Hansen H. Prognostic impact of histologic demonstration of chromogranin A and neuron specific enolase in pulmonary adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1991; 2: 355-60.
47. Kerr KM, Robertson AM, Lamb D. Thymidine labelling of human pulmonary neoplasm. *Br J Cancer* 1983; 47: 245-52.
48. Lee JS, Ro JY, Sahin AA, et al. Expresión of blood group antigen A: a favourable prognostic factor in non small lung cancer. *N Eng J Med* 1991; 324: 1084-94.
49. Rodríguez OR, Antonangelo L, Yagi N, Minamoto H. Prognostic significance of AgNOR in resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 298-304.
50. Mitsudomi T, Steinberg S, Oie H, et al. Ras gene mutations in non small-cell lung cancer are associated with shortened survival irrespective of treatment. *Cancer Res* 1991; 51: 4999-01.
51. Rosell R, Li S, Skacel Z, et al. Prognostic impact of mutated Kras gene in surgical resected non-small cell lung cancer patients. *Oncogene* 1993; 8: 2407-12.
52. Ritter JH, Dresler CM, Wick MR. Expression of bcl-2 protein in (stage T1N0M0), non small cell carcinoma. *Human Pathol* 1995; 26: 1227-32.
53. Apolinario RM, VanDer Valk P, et al. Prognostic value of expresión of p53 and bcl-2, and bax protein, and neovascularization in patients with radically resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2456-66.
54. Sklar MD. Increased resistance to cis-diaminedihydrochlorplatinum (II) in NIH 3T3 cells transformed by ras oncogenes. *Cancer Res* 1998; 48: 793-7.
55. Graziano SL, Gamble GP, Newman NB, et al. Prognostic significance of K-ras codon 12 mutation in patients with resected stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 668-75.
56. Nishio M, Koshikawa T, Yatabe Y, et al. Prognostic significance of cyclin D1 and retinoblastoma exoression combination with p53 abnormalities in primary, resected non small cancers. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1051-8.
57. Lai RS, Wang JS, Hsu HK et al. Prognostic evaluation of the expresión of p53 and bcl-2 or patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 393-7.
58. Moldvay J, Scheid P, Wild P, et al. Predictive survival markers in patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1125-34.
59. Okamoto A, Hussain SP, Hagiwara K, et al. Mutations in the p16INK4A and p15INK4B, and p18 genes in primary and metastatic lung cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 1448-51.
60. Takata T, Tanaka F, Yamada T, et al. Clinical significance of caspase-3 expresión in pathologic nonsmall-cell lung cancer. *Int J Cancer* 2001; 96: 54-60.
61. Volm M, Rittgen, Drings. Prognosis value of c-erbB-1, VEGF, Ciclina A, fos, jun and D-myc in patients with squamous cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 77 (4): 663-9.
62. Akita K, Inagaki H, Sato S, Maeda H, Ninomiya S. p185 (her-2/neu) and p21 (CIP1/WAF1) expresión in prime tumors and lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93 (9): 1007-10.
63. Chen Q, Zhou J, Wu Y. Quantitative studies on expresión of peripheral blood CD44 and CD54 in non-small cell lung carcinoma. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2001; 24 (10): 605-7.
64. Shutman M, Zhurinsky J, Oren M, L Levina E, Ben-Ze'ev A. PML is a target gene of beta-catenin and plakoglobin and coactivates beta-catenin-mediated transcription. *Cancer Res* 2002; 15: 5947-54.
65. Joensuu H, Anttonen A, Eriksson M, Makitaro R. Soluble Syndecan-1 and serum basic fibroblast growth factor are new prognostic factors in lung cancer. *Cancer Res* 2002; 15: 62: 5210-7.
66. Miyake M, Taki T, Hitomi S, Hakomori SI. Corelation of expresión of H/Ley/Leb antigens with survival in patients with carcinoma of the lung. *Nengl J Med* 1992; 327: 14-8.
67. Werle B, Kraft C, Lah TT, Kos J, Schanzenbacher U. Cathepsin B in infiltrated lymph nodes is of prognostic significance for patients with non small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2282-91.
68. González Barón M, Espinosa E, Zamora P. Factores pronósticos en el cancer de pulmón. *Rev Cancer* 1994; 8: 82-7.
69. Robinson E, Mohilever J, Zidan J. Delay in diagnosis of cancer. Possible effects on the stage of disease and survival. *Cancer* 1984; 54: 1454-60.
70. Christensen ED, Harvald T, Jendressen M, Aggestrup S, Pettersen G. The impact of delay and diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation. *Eur J cardiothorac Surg* 1997; 12: 880-4.
71. O'Rourke N, Edwards R. Lung Cancer treatment waiting times and tumor growth. *J Radiol* 2000; 12: 880-4.
72. Pignou JP, Arriagada R, Idhe DC, et al. A metha-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Eng J Med* 1992; 327: 1618-29.
73. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, et al. Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung; an analisis of 1521 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 344-60.
74. Allan S, Stewart M, Love S, Cornbleet M, Smith J. Prognosis and presentation of small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 703-5.
75. Kristjansen P, Hansen H. Management of small lung cancer: a summary of the Third International Association for the study of lung cancer workshop on small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1990; 83: 263-5.
76. Cerny T, Bair V, Anderson H, Branwell V. Pre-treatment prognostic factors and scoring system in 407 small cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 1987; 39: 146-9.
77. Sheehan R, Ballaban E, Cox J, Frenkel E. The relative value of convencional staging procedures for developing prognostic models in extensive stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 2047-53.
78. Doyle T. Brain Metastases in the natural history of small cell lung cancer. *Cancer* 1982; 50: 752-4.
79. Feliu J, González Barón M, Artal A. Bone marrow examination in small cell lung cancer. When it is indicated? *Acta Oncol* 1991; 30: 587-91.
80. Argiris A, Murren JR. Staging and Clinical prognostic factors for small-cell lung cancer. *Cancer J* 2001; 7: 437-47.
81. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in small cell carcinoma of the lung. *N Eng J Med* 1987; 362: 912-22.
82. Oshita F, Kameda Y, Ikehara M, Tanaka G, Yamada K, Nomura K. Increased expresión of integrin $\beta 1$ is a poor prognostic factor in small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 1065-70.
83. Souhami R, Bradbury I, Geddes D, Spiro S, Harper P, Tobias J. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell lung cancer. *Cancer Res* 1985; 45: 2878-82.

Conceptos actuales sobre la utilización de marcadores tumorales en cáncer de pulmón

M. T. SANZ-CASLA, M. L. MAESTRO, M. VIDAURRETA, I. ALMANSA

Sección de Biología Tumoral. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La mortalidad por cáncer de pulmón es la más frecuente entre el sexo masculino de los países industrializados. En el momento actual es interesante, con el fin de poder aplicar nuevas estrategias terapéuticas, conocer mejor el comportamiento biológico del cáncer de pulmón.

En la actualidad se considera al cáncer como resultado de una acumulación de alteraciones genéticas que afectan a diversos genes con distinta función celular. El desarrollo del cáncer de pulmón se entiende como una secuencia multifactorial, teniendo como base una predisposición genética sobre la que actúan distintos factores ambientales. Actualmente se intentan identificar factores de valor pronóstico para predecir la evolución del tumor.

Haremos un breve repaso sobre los marcadores tumorales clásicos y nos centraremos en los marcadores tisulares que nos pueden ayudar a caracterizar biológicamente el tumor.

PALABRAS CLAVE: Marcadores tumorales. Cáncer de pulmón. Alteraciones genéticas. Pronóstico.

ABSTRACT

Lung cancer is the main cause of mortality by neoplastic processes in males in industrialized countries. At present it is interesting to know the biologic behavior of lung cancer with the aim of be able to apply new therapeutic strategies.

Cancer is currently considered as the result of accumulation of genetic alterations involving several genes with different cellular functions. The development of lung cancer is understood as a multifactorial sequence assuming a genetic predisposition as the base on which different environmental factors act. Attempts to identify factors of prognostic value are being undertaken to predict tumor evolution.

This review is centred more on tissue tumor markers which may aid in prediction of biologic tumor behavior than on the usefulness of the classical tumor markers.

KEY WORDS: Tumor markers. Lung cancer. Genetic alterations. Prognostic.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por procesos neoplásicos en varones en el mundo occidental, en España representa el 28% de los fallecimientos por cáncer. En las mujeres la mortalidad es menor, representa el 5% de las muertes por cáncer. En España la incidencia de cáncer de pulmón oscila en torno a los 40 casos por 100.000 habitantes. En el 85% de los casos el tabaco juega un papel importante en el desarrollo del carcinoma (1).

El cáncer de pulmón se clasifica habitualmente en tumores de células pequeñas (CPCP) que representan el

20% y tumores no microcíticos (CPNM) el 80% (carcinoma escamoso, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes); cada uno de ellos posee características clínicoterapéuticas claramente diferenciadas.

En el momento actual es de gran interés intentar prevenir este tipo de tumores para disminuir su incidencia. Para ello debemos conocer mejor el comportamiento biológico del cáncer de pulmón, lo que nos permitiría aplicar nuevas estrategias terapéuticas multidisciplinarias, para mejorar la supervivencia.

En la actualidad se considera el cáncer como el resultado de una acumulación de alteraciones genéticas que afectan a diversos genes con distintas funciones celulares.

res. El desarrollo del cáncer de pulmón se entiende como una secuencia de múltiples factores, teniendo como base una predisposición genética sobre la que actúan distintos factores ambientales, entre los que existen carcinógenos como el tabaco o el asbesto, entre otros.

La carcinogénesis se considera un proceso complejo en el que están implicados al menos dos tipos de sustancias; unas sustancias iniciadoras, que producen alteraciones genéticas (la mayoría de los casos mutágenos como radiaciones y agentes químicos) y otras sustancias promotores tumorales que inducen la proliferación celular (factores de crecimiento y hormonas).

En los últimos años se intentan identificar factores de valor pronóstico para predecir la evolución del tumor. Esta información nos orientaría en el tratamiento, seguimiento posterior y detección temprana de recidivas tumorales, además de ayudarnos a facilitar una mejor información al paciente y sus familiares.

Es importante saber que tumores con el mismo tipo histológico e idéntico estadio TNM pueden presentar evoluciones diferentes. Esto se debe a que las características biológicas de las células tumorales son distintas. Se han intentado concretar en parámetros objetivos estas características biológicas de las células tumorales, que nos informen sobre las modificaciones genotípicas y fenotípicas que presentan las células cancerosas. La identificación temprana de los tumores con evolución más agresiva mejoraría el pronóstico del cáncer de pulmón.

En la última década son muchos los factores pronósticos estudiados en el carcinoma de pulmón, en esta revisión desarrollaremos brevemente la utilidad de los marcadores tumorales clásicos y nos centraremos en los marcadores tumorales tisulares, dado el gran interés que tiene el conocimiento del comportamiento biológico de estos tumores.

MARCADORES TUMORALES

En los últimos años la investigación en oncología está dirigida hacia la detección de sustancias que puedan caracterizar y diferenciar de alguna manera las células tumorales de las células normales. Las neoplasias son procesos proliferativos y de etiología, en muchas ocasiones, desconocida cuyas características fundamentales son la progresión y la falta de respuesta a los procesos biológicos de regulación. Se caracterizan por unos cambios morfológicos que, en la mayoría de los casos, van acompañados de un cambio de la función celular con eliminación de sustancias secretadas diferentes a las de las células normales. Por lo tanto, los marcadores tumorales son sustancias sintetizadas en el tejido neoplásico, que están presentes en el tumor y que pueden ser detectadas en pequeñas cantidades, fácilmente cuantificables en la sangre circulante.

La definición, anteriormente citada, corresponde al concepto de marcador tumoral clásico, que incluye todos aquellos marcadores que reflejan los cambios fenotípicos producidos en la célula tumoral. Esta defini-

ción en el momento actual debe ampliarse e introducir nuevos marcadores de biología tumoral que evidencien los cambios genéticos implícitos en la célula tumoral. Sin embargo, a pesar de existir profundas alteraciones funcionales, la estructura de las células tumorales sigue siendo semejante al de las células normales y, por lo tanto, esto da lugar a importantes obstáculos en la búsqueda de marcadores específicos de los diferentes tipos de neoplasias. Por ello estudiamos a continuación dos grandes grupos de marcadores tumorales: los marcadores tumorales de secreción cuya principal aplicación está en el seguimiento y, algunas veces, en el pronóstico de los tumores, y los marcadores tumorales tisulares, que nos permiten caracterizar biológicamente a los mismos.

Dentro del concepto clásico de marcador tumoral se engloban sustancias de muy diversa naturaleza. Son macromoléculas, generalmente proteínas, con un componente lipídico o de hidrato de carbono, que circulan por la sangre y/u otros fluidos orgánicos. Estas sustancias son producidas o inducidas por las células neoplásicas, que reflejan su crecimiento o actividad y que permiten conocer la presencia, la evolución o la respuesta terapéutica de un tumor maligno. De esta definición se desprende que cualquier determinación bioquímica que refleje alteraciones metabólicas relacionadas con la actividad duplicativa del tumor puede ser considerada como marcador tumoral. A efectos diagnósticos sería ideal que una célula tan sólo liberase a la sangre u otros fluidos orgánicos estas sustancias señalizadoras después de su transformación maligna y que su presencia sirviera para determinar el punto de origen de un tumor.

Desgraciadamente, no existen los marcadores tumorales en sentido estricto, es decir, marcadores con una especificidad cercana al 100% (no demostrables en afecciones benignas o en personas sanas) y una sensibilidad del 100% (siempre presentes en los estadios más tempranos del crecimiento tumoral).

La mayoría de los estudios, hasta ahora, se han limitado a juegos matemáticos sobre cuál o cuáles marcadores tumorales ofrecen mayor rentabilidad diagnóstica.

CLASIFICACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES UTILIZADOS EN EL CARCINOMA DE PULMÓN

Los marcadores séricos utilizados hasta ahora en pacientes con carcinoma pulmonar han demostrado poseer una utilidad muy limitada como instrumento diagnóstico, pues ninguno de ellos ha podido ofrecer una sensibilidad superior al 40% para una especificidad superior al 90%. El amplio rango de concentraciones dentro de cada categoría tumoral y en los grupos control, hace imposible que se pueda definir una utilidad diagnóstica, ni atribuir una información como característica inequívoca de un tipo histológico o estadio TNM. La detección de marcadores en líquido de lavado broncoalveolar o en derrames pleurales tampoco ha aportado una mejoría significativa, aunque asociado a la determinación sérica aumentan la rentabilidad diagnóstica.

A continuación describiremos los marcadores tumorales de mayor interés en cáncer de pulmón. Son muchos los que se han estudiado pero sólo algunos son los que nos aportan información en cuanto al diagnóstico, seguimiento y pronóstico (2-4):

1. *Marcadores tumorales de secreción:*

—*Antígenos oncofetales:* antígeno carcinoembrionario (CEA).

—*Proteínas:* antígeno de células escamosas (SCC), CA 125, antígeno polipeptídico tisular (TPA) y CYFRA 21-1.

—*Enzimas:* enolasa neuronal específica (NSE).

2. *Marcadores tumorales tisulares:*

—*Oncogenes:* ras, myc, Erb-B1, Erb-B2/neu

—*Genes supresores de tumores:* p53, Rb y p16

—*Genes reparadores*

—*Actividad telomerasa.*

MARCADORES TUMORALES DE SECRECIÓN

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA)

El antígeno carcinoembrionario (CEA) fue descubierto por Gold y Freedman en 1965 en tejido de tumores de colon. CEA es una glucoproteína de 180.000 a 220.000 D de peso molecular y una constante de sedimentación de 78 unidades sV. El 40% de la molécula está constituida por un polipéptido y el 60% por hidratos de carbono, uno de los cuales, el ácido siálico, es el responsable de la heterogeneidad del marcador.

El valor de referencia normal depende del método utilizado, localizándose entre 2,5 y 5 ng/ml según el tipo de ensayo utilizado.

El CEA no posee valor diagnóstico en el CPNM. La sensibilidad en este tumor no supera el 60%. El 10-20% de los fumadores y de los sujetos con enfermedad pulmonar benigna presentan valores elevados de CEA (5). El CEA se relaciona con el estadio tumoral TNM. Parece existir acuerdo en que la concentración sérica de CEA es un factor predictivo de supervivencia en pacientes con CPNM sometidos a tratamiento quirúrgico (6).

ANTÍGENO DE CÉLULAS ESCAMOSAS (SCC)

Este marcador es una fracción purificada del antígeno TA-4 obtenido de las células escamosas de carcinoma de cuello uterino. El SCC ha demostrado tener una elevada sensibilidad y especificidad en neoplasias epidermoides del aparato genital, esófago, ano, tracto respiratorio, cabeza y cuello (7).

Se consideran valores séricos normales los inferiores a 2 ng/ml. Menos del 3% de los sujetos sanos y cerca del 20% de pacientes con patología benigna presentan concentraciones séricas elevadas. La sensibilidad en el CPNM es del 50%. Está elevado en el 70% de los pacientes con CPNM de tipo epidermoide frente al 20% de los tipos adenocarcinoma e indiferenciado. No se ha demostrado relación del SCC con el estadio tumoral. Es un

parámetro útil en el seguimiento postoperatorio del cáncer epidermoide de pulmón, ya que la sensibilidad para la detección de recidivas y metástasis es del 70% (8).

ANTÍGENO CA 125

El CA 125 es un epítipo carbohidratado de un antígeno glucoproteico identificado inicialmente en una línea celular procedente de un carcinoma seroso de ovario. Su principal campo de aplicación ha sido hasta ahora en el diagnóstico y el seguimiento de los tumores de ovario, donde alcanza una sensibilidad y una especificidad superiores al 90% (9).

El CA 125 posee una elevada especificidad, ya que menos del 1% de los sujetos sanos y menos del 10% de los pacientes con enfermedad pulmonar benigna presentan concentraciones elevadas en suero. Los valores de corte (*cutt-off*) habitualmente oscilan entre 15 y 35 U/ml, según los autores y la técnica analítica utilizada.

Su concentración en suero en pacientes con CPNM está relacionada con el estadio tumoral, pasando de estar elevado en un 25% en los estadios I a un 100% en el estadio IV. Se asocia también al grupo histológico indiferenciado de células grandes, presentándose elevado en el 100% de los pacientes cuando se determina el citosol tumoral, lo que representa una ayuda en el diagnóstico (9). El antígeno CA 125 proporciona información predictiva independiente para identificar el subgrupo de sujetos de alto riesgo. A igualdad de otros factores pronóstico, los pacientes con concentraciones séricas elevadas de este marcador presentan menor supervivencia global y una mayor probabilidad de presentar recidivas. En el seguimiento postoperatorio su valor es limitado, la sensibilidad para la detección de recidivas es del 50%, aunque mejora significativamente cuando se consideran sólo los pacientes con valores preoperatorios elevados (10).

ANTÍGENO POLIPEPTÍDICO TISULAR (TPA)

Se trata de un polipéptido relacionado estructuralmente con las queratinas, se sintetiza durante la fase S y M del ciclo celular y se libera a la sangre. Por ello, la concentración sérica de TPA es un índice de división celular. No es específico de CPNM ni tampoco de enfermedad neoplásica, ya que se puede encontrar elevado en procesos benignos (11). Sus concentraciones sí se relacionan con el estadio tumoral y con una menor supervivencia (12).

CYFRA 21-1

Se trata de un fragmento de la citoqueratina 19 que pasa a la sangre cuando se destruyen las células tumorales. Posee gran especificidad por neoplasias escamosas. Kulpa y cols. en un análisis multivariante observaron que el CYFRA 21-1 es un factor pronóstico independiente de supervivencia, especialmente en los tumores epidermoides (13).

ENOLASA NEURONAL ESPECÍFICA (NSE)

La NSE es una isoenzima neuronal intracitoplasmática descubierta inicialmente en extractos de tejido cerebral. La elevación de las concentraciones séricas de esta enzima o la sobre-expresión en muestras tisulares es un hecho característico en CPCP y constituye, en este momento, el patrón de referencia como marcador neuroendocrino. Las variaciones de su concentración constituyen un excelente parámetro predictivo de supervivencia y para monitorizar el tratamiento quimioterápico (14,15).

MARCADORES TUMORALES TISULARES

ONCOGENES

Sabemos que las células de un tumor descienden de una célula ancestral común que, en algún momento, generalmente décadas antes de que un tumor se manifieste, inició un programa de reproducción indebido. La transformación maligna de una célula acontece después, por acumulación de mutaciones en unos genes específicos. Hay que destacar la gran heterogeneidad molecular y fenotípica que se observa en la mayoría de los tumores, lo que se debe a las diferentes alteraciones oncogénicas que se van acumulando en las diferentes etapas de la carcinogénesis.

En la iniciación del cáncer desempeñan un papel fundamental dos clases de genes, que en sus versiones normales controlan el ciclo celular. Los protooncogenes activan el crecimiento, mientras que los genes supresores de tumores lo inhiben. Cuando mutan, los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes capaces de dirigir una multiplicación desenfrenada. Las mutaciones pueden hacer que el protooncogén produzca un exceso de proteína estimuladora de crecimiento, o una forma hiperactiva de ésta. Los genes supresores de tumores, por el contrario, contribuyen al cáncer cuando las mutaciones los anulan funcionalmente. La falta de proteína supresora funcional priva a la célula del freno que impide el crecimiento desmesurado. Los genes reparadores del DNA actúan durante la replicación celular corrigiendo los errores de la DNA polimerasa, fallos en la función de estos genes ocasionan un acúmulo de alteraciones genéticas que conllevan, a lo que Manuel Perucho denominó, fenotipo mutador (16).

En una célula para que se produzca la pérdida del control de crecimiento tienen que perderse o inactivarse los dos alelos del gen supresor de tumores (genes recesivos), mientras que la mutación de una sola copia del oncogén es suficiente para producir el mismo efecto.

Oncogenes ras

La familia de los oncogenes *Ras* (*K-ras*, *H-ras* y *N-ras*) juegan un papel importante en la transducción de señales y en la proliferación celular. Esta familia de genes codifican proteínas asociadas a GTP implicadas en la transmi-

sión de señales a través de la membrana celular mediante la activación de la vía de las MAPK kinasas. La alteración en el gen da lugar a una imposibilidad de la proteína de hidrolizar GTP a GDP y, como GTP-*ras* es la forma activa de la proteína, esto produce una estimulación continua de la replicación celular (17).

Las mutaciones del oncogén *ras* son infrecuentes. En el CPCP son raras o no existen y en el CPNM se detectan en el 15-20% de los casos. El *ras* se encuentra mutado en el 30% de los adenocarcinomas, siendo menos frecuente en los otros tipos histológicos; se trata de mutaciones puntuales que afectan generalmente al codón 12 de *K-ras* (85% de los casos) y menos frecuentemente al codón 13 de *H-ras* y al codón 61 de *N-ras* (18). Diversos componentes del humo del tabaco, como los benzopirenos, rompen los enlaces covalentes del DNA entrando a formar parte de la estructura del ácido nucleico constituyendo unos bucles que ocasionan un error en la lectura de las hebras por la DNA-polimerasa que provoca una transversión G-T (19). Las mutaciones del oncogén *ras* se asocian con un peor pronóstico (19,20).

Oncogén myc

Los protooncogenes *myc* (*c-myc*, *n-myc* y *l-myc*) codifican fosfoproteínas nucleares que se inducen durante la proliferación celular. La proteína codificada por *c-myc* es un factor de transcripción que forma un heterodímero con Max, activando los genes implicados en el control del crecimiento y en la apoptosis. Las líneas celulares que sobre-expresan *c-myc* presentan una independencia relativa a los factores de crecimiento para la proliferación y evitan la entrada de la célula en fase de reposo, manteniéndola permanentemente en proliferación activa (21).

La alteración genética más frecuente observada en *c-myc* en el carcinoma de pulmón es la amplificación génica o la sobre-expresión del gen sin amplificación. La sobre-expresión proteica de *myc* ocurre en el 80-90% de los CPCP (22). Sin embargo, en el CPNM la amplificación de *c-myc* ocurre sólo en el 10% de los casos; aunque la sobre-expresión de la proteína se ha observado en el 50% de estos carcinomas (23).

Oncogén c-ErbB-1

El gen *ErbB-1* codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), una glucoproteína transmembrana de 170 KD, con actividad tirosín kinasa intrínseca, cuya función está relacionada con la activación de la transcripción para la diferenciación y proliferación celular.

La alteración de este gen es más frecuente en el CPNM y la sobre-expresión del EGFR está asociada a peor pronóstico en estos pacientes (24). Actualmente se están realizando ensayos clínicos con un nuevo inhibidor tirosín kinasa, el ZD1839 (IRESSA), que inhibe la actividad del EGFR y representa una nueva diana terapéutica (25).

Oncogén *c-ErbB-2/neu*

Este gen codifica una proteína quinasa transmembrana denominada p185, con estructura de receptor de superficie celular para un factor de crecimiento. Esta proteína es estructuralmente muy similar al EGFR y su expresión conduce a la activación de señales de proliferación al interior celular, incluso en ausencia del receptor de crecimiento específico (26).

La amplificación del *c-ErbB-2/neu* se ha observado frecuentemente en los carcinomas de mama y ovario. Se ha demostrado sobre-expresión de la proteína p185 en el 30% de los CPNM, siendo más frecuente en los adenocarcinomas que en los carcinomas epidermoides y baja o ausente en los CPCP (27,28). Diversos autores han observado un peor pronóstico en los pacientes con alteración de este oncogén (29,30). Se está ensayando en el carcinoma de pulmón el tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-p185 (herceptín), que ha demostrado ser clínicamente útil en el tratamiento del carcinoma de mama que sobre-expresa esta proteína (31).

GENES SUPRESORES DE TUMORES

Gen *p53*

El gen supresor *p53* actúa en el control del ciclo celular, en la reparación del DNA, apoptosis, diferenciación celular, fase de senescencia celular y angiogénesis. La principal función de *p53* es preservar la integridad del genoma. En las células con alteraciones en el gen *p53*, la replicación del DNA prosigue en presencia de un daño genómico y se generan clones de células genéticamente aberrantes.

El gen se localiza en el cromosoma 17p13, cuyo producto es una fosfoproteína de un peso molecular de 53 Kd, que consta de 11 exones. La proteína p53 es básicamente un regulador de la expresión génica actuando como un factor de transcripción capaz de activar y también de inhibir genes específicos. Cuando se produce daño en el DNA celular aumentan los niveles de p53 que conllevan un incremento de la expresión de las proteínas p21 y gadd45, encargadas de evitar la división de la célula hasta que el daño en el DNA haya sido reparado, y así impedir la generación de células hijas con mutaciones. Si el daño en el DNA es excesivo, imposible de reparar, el aumento también excesivo de la proteína p53 determina la inducción de Bax y la represión de Bcl2, conduciendo a la célula a la apoptosis (32). Las alteraciones en el gen supresor p53 son las más frecuentemente implicadas en el cáncer humano. En los CPNM se detectan mutaciones en el 50% de los casos y en el 70% de los CPCP (33). Las mutaciones de p53 en el cáncer de pulmón se localizan en las regiones medias del gen, en los codones 157, 245, 248 y 273. Se ha observado que carcinógenos del tabaco, el benzopireno, induce bucles en islas CpG de estos codones centrales. Las mutaciones de p53 observadas son transversiones G-T que ocurren en estas islas CpG cuando se forman los bucles (34,35).

Las mutaciones del gen *p53* generalmente codifican una proteína alterada que aumenta su vida media y puede ser detectada por técnicas inmunohistoquímicas o por inmunoluminiscencia.

La influencia en el pronóstico del carcinoma de pulmón que pueda tener las alteraciones en el gen *p53* ha sido objeto de numerosos estudios aunque los resultados son, todavía, contradictorios. Algunos autores asocian estas alteraciones con un peor pronóstico (36,37) y otros predicen un peor pronóstico (38).

Gen *Rb*

El gen del retinoblastoma (Rb) está situado en la región q14.11 del cromosoma 13 y codifica una fosfoproteína que se identificó inicialmente en el retinoblastoma infantil. El estado de fosforilación de la proteína Rb y su interacción con el factor de transcripción E2F es determinante en el ciclo celular, en la transición G0/G1. Cuando la proteína Rb está desfosforilada se inhibe el paso de la fase G1 a la fase S. Durante la fase G1 la ciclina D1 se une a CDK2 y CDK4 lo cual conduce a la fosforilación de Rb y, en consecuencia, a su activación. De esta manera el complejo Rb/E2F se disocia y se activa la transcripción, entrando la célula en fase S (39).

Las alteraciones del gen Rb en el cáncer de pulmón incluyen deleciones, mutaciones y *splicing*. Más del 90% de los CPCP y el 15-30% de los CPNM presentan alteración del gen Rb (40,41). Algunos autores asocian la pérdida de expresión del gen Rb con un peor pronóstico en estadios precoces del CPNM (42), mientras que otros estudios no observan que exista relación con el pronóstico (43).

Gen *p16*

La proteína p16, codificada por el gen *p16* situado en cromosoma 9p21, se une a la kinasa 4 ciclín-dependiente (CDK4) e inhibe la capacidad de CDK4 de interactuar con la ciclina D y estimular el paso a través de la fase G1 del ciclo celular. Las deleciones o mutaciones del gen *p16* pueden afectar al balance relativo entre la proteína *p16* funcional y la ciclina D, resultando un crecimiento celular anormal.

Es importante señalar que la capacidad de p16 para inducir la parada del ciclo celular se pierde en células carentes de proteína funcional del retinoblastoma (Rb). Así, la pérdida de *p16*, la sobre-expresión de ciclinas D y la pérdida del gen Rb tienen efectos semejantes en la progresión de G1, y podrían representar una vía común en la tumorigénesis (44).

La inactivación del gen supresor *p16* puede producirse por mutaciones en regiones codificantes y no codificantes, así como por deleciones cromosómicas que afectan al gen (45), además se ha demostrado un mecanismo de inactivación que no implica pérdida de material genético. Merlo y cols. observaron que, aunque las deleciones en 9p21 es una de las alteraciones genéticas

más frecuentes identificadas en cáncer humano, las mutaciones puntuales en *p16* en el otro cromosoma son relativamente raras. En las líneas celulares monosómicas con *p16* sin anomalías estructurales, este gen se encontraba metilado en una secuencia CpG situada en 5' del gen MTS-1. Este patrón de metilación está asociado con un bloqueo transcripcional completo que es reversible tras tratamiento con 5-deoxycitidina. La metilación *de novo* de las secuencias CpG de *p16* se halló en aproximadamente el 20% de diferentes neoplasias primarias, pero no en las células normales, representando potencialmente una vía común de inactivación de genes supresores de tumores en cánceres humanos (46). Los diferentes mecanismos de inactivación del gen darán lugar a una pérdida de expresión de la proteína *p16*.

El gen *p16* se encuentra metilado en el 25% de CPNM (46,47) y se han observado deleciones homocigotas o mutaciones puntuales en el 10-40% de los casos (48). No está claro que las alteraciones en el gen *p16* se asocien con un peor pronóstico en el CPNM (49).

GENES REPARADORES

El DNA microsatélite consiste en DNA repetitivo extragenómico formado por secuencias cortas de pares de bases repetidas en tándem, que se localizan en sitios relativamente constantes del genoma. Aunque los microsatélites no son genes y no afectan al fenotipo celular, sus alteraciones sí son por definición mutaciones e implican que los genes en los que se encuentran están sufriendo alteraciones. Se ha observado que en las células tumorales humanas existe una gran inestabilidad de microsatélites y se asocia a alteraciones en los genes reparadores (*hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH3* y *hMSH6*) (*Mismatch Repair genes*, MMR). Estos genes codifican proteínas que están implicadas en la reparación del DNA. Estas proteínas constituyen un sistema multienzimático que se activa durante la replicación del DNA para corregir los nucleótidos erróneos. *hMLH1* y *hMSH2* son los genes reparadores que primero se alteran. Las alteraciones en estos mutadores primarios inducen, presumiblemente, alteraciones en los mutadores secundarios (*hMSH3* y *hMSH6*). Es este acúmulo de mutaciones el que origina una inestabilidad genómica en las células tumorales, aumentando el número de mutaciones en genes implicados en el desarrollo de la tumorigénesis (50). Existen múltiples alteraciones genéticas que pueden intervenir en la inactivación de dichos genes (mutaciones puntuales, inserciones, deleciones,...). En el caso del gen *hMLH1* parece ser que es la hipermetilación de su promotor la principal causa de inactivación del gen. Así pues, la inestabilidad de microsatélites (MSI) sirve como indicador de que existen múltiples mutaciones. Esta hipótesis se ha estudiado y comprobado en cáncer colorrectal hereditario de tipo no polipósico por el grupo de Manuel Perucho que concluyeron que la MSI es un proceso temprano y constante durante el desarrollo del tumor. El descubrimiento de mutaciones en estos genes esenciales para la estabilidad

genómica constituye un indicador y una explicación de la existencia de múltiples mutaciones en las células cancerosas.

A lo largo de los años se han estudiado distintos microsatélites, por lo que ha sido necesaria la unificación de criterios para la identificación de los mismos. El NCI (*National Cancer Institute*) estableció unos criterios para la determinación de microsatélites en cáncer de colon y se concluyó con la elección de cinco: BAT25, BAT26, D5S346, D2S123 y D17S250 (51).

La inestabilidad microsatélite es frecuente en carcinomas de colon y endometrio. En el carcinoma de pulmón se ha observado al menos inestabilidad en un microsatélite en el 35% de los CPCP y en el 22% de los CPNM, relacionándose con una menor supervivencia global y estadio tumoral avanzado (52,53).

ACTIVIDAD TELOMERASA

Los telómeros son segmentos especializados de DNA altamente repetitivo que se encuentran en los extremos de los cromosomas. Están formados por repeticiones en tándem de una secuencia rica en guanina de seis nucleótidos (TTAGGG) con una longitud de 2-20 kb. Los telómeros protegen el final del cromosoma frente a la degradación, así como la unión de los extremos del DNA por enzimas reparadoras. Antes de la división celular, la célula duplica su DNA incluida la secuencia de bases que constituyen el telómero. La edad mitótica de las células es directamente proporcional a la extensión de sus telómeros. Cada vez que el DNA se duplica la extensión del telómero se acorta de 40 a 200 pares de bases hasta llegar a una longitud mínima crítica que coincide con el final del ciclo celular y la senescencia o envejecimiento natural.

La enzima telomerasa es capaz de restaurar la secuencia del telómero y, por tanto, prolongar la vida de la célula, manteniendo su capacidad de multiplicación y su inmortalidad. La telomerasa es una ribonucleoproteína (compuesta por RNA y proteínas) que se encuentra constituida por tres subunidades: hTR, TP 1 y hTERT.

La telomerasa es muy activa en células fetales, que mantienen un alto nivel de proliferación, pero muy poco en células de tejidos adultos. Se ha observado que las células tumorales expresan niveles elevados de telomerasa, por lo que su activación puede suponer un crecimiento celular anormal y su inhibición podría suponer una nueva terapéutica contra el cáncer. Aunque, por sí sola, no causa transformación de células normales en cancerosas, la actividad de la telomerasa aumenta el número de divisiones celulares existiendo una mayor probabilidad de producirse una acumulación de alteraciones genéticas contribuyendo al proceso de tumorigénesis con mutaciones en oncogenes como *ras* y genes supresores como *p53* y *Rb* (54-56).

El protocolo de amplificación de las secuencias teloméricas (*TRAP assay*) detecta elevada actividad telomerasa en casi el 100% de los CPCP y en el 80% de los CPNM (57,58).

CONCLUSIONES

Los parámetros biológicos disponibles en el laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con cáncer de pulmón se agrupan en marcadores tumorales de secreción y marcadores tumorales tisulares. Los de secreción tienen su principal aplicación en el seguimiento de la evolución de estos pacientes y los tisulares permiten caracterizar biológicamente los tumores.

Los marcadores de secreción más utilizados en cáncer de pulmón en la actualidad son el CEA, el CA 125, el SCC y el NSE. Dependiendo del tipo histológico del tumor se decidirá cuál de estos marcadores sería el más adecuado para realizar el seguimiento del paciente: el CEA en el tipo histológico adenocarcinoma, el CA 125 en el carcinoma de células claras, el SCC en el epidermoide y la NSE del CPCP.

Los marcadores tumorales tisulares se expresan a nivel celular. No son útiles ni en el diagnóstico ni en el seguimiento de la enfermedad, pero sí como factores pronóstico y como indicadores de una determinada terapéutica.

CORRESPONDENCIA:

M. L. Maestro de las Casas
Sección de Biología Tumoral. Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
Tlfn: 91 330 31 71
e-mail: mmaestro@hsc.es

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez C, Peris R, Sánchez MA. Epidemiología descriptiva del cáncer en España. En: Tercer Libro Blanco de la Oncología en España. Madrid: Ergon, 2002. p. 1-32.
- Maestro ML. Valor de los marcadores tumorales en el carcinoma de pulmón. En: Díaz-Rubio, editor. Cáncer de pulmón. Madrid: Ed. Arau, 1989. p. 137-146.
- Ebert W, Muley T, Drings P. Does the assessment of serum markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making process. *Anticancer Res* 1996; 16: 2161-8.
- Field JK, Brambilla C, Caporaso N, Flahault A, Henschke C, Herman J, et al. Consensus Statements from the Second International Lung Cancer Molecular Biomarkers Workshop: a European strategy for developing lung cancer molecular diagnostics in high risk populations. *Int J Oncol* 2002; 21: 369-73.
- Toitou Y, Bogdan A, Dautzenber B. Specificity of tumor marker antigens in benign respiratory diseases. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1337-9.
- Sawabata N, Ohte M, Takeda S, Hirano H, Okumura Y, Asada H, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 174-9.
- Molina R, Filella X, Torres M, Ballesta AM, Mengual P, Cases A, et al. SCC antigen measured in malignant and normal lung diseases. *Clin Chem* 1990; 36: 251-4.
- Sánchez de Cos J, Masa F, De la Cruz JL, Disdier C, Vargara C. Squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in the diagnosis and prognosis of lung cancer. *Chest* 1994; 105: 773-6.
- Diez M, Cerdán FJ, Ortega MD, Torres A, Picardo A, Balibrea JL. Evaluation of serum CA 125 as a tumor marker in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67: 150-4.
- Kimura Y, Fujii T, Hamamoto K, Miyagawa N, Kataoka M, Iio A. Serum CA 125 level is a good prognostic indicator in lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 62: 676-8.
- Niklinski J, Furman M. Clinical tumour markers in lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 129-38.
- Hatzakis KD, Froudarakis ME, Bouros D, Tzanakis N, Karkavitsas N, Siafakas NM. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. *Respiration*, 2002; 69: 25-39.
- Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M, Kolodziejski L. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem* 2002; 48: 1931-7.
- Jorgensen LGM, Hirsch FR, Skov BG, Osterlind K, Cooper EH, Larsson LI. Occurrence of neuron specific enolase in tumor tissue and serum in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1991; 63: 151-3.
- Carnaghi C, Rimassa L, Garassino I, Santoro A. Clinical significance of neuroendocrine phenotype in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 119-23.
- Yamamoto H, Sawai H, Perucho M. Frameshift somatic mutations in gastrointestinal cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Cancer Res* 1997; 57: 4420-6.
- Trahey M, McCormick F. A cytoplasmic protein stimulates normal N-ras p21 GTPase but doesn't affect oncogenic mutants. *Science* 1987; 238: 542-5.
- Richardson GE, Johnson BE. The biology of lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20: 105-27.
- Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990; 323: 561-5.
- Graziano SL, Gamble GP, Newman NB. Prognostic significance of K-ras codon 12 mutations in patients with resected stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 668-75.
- Galaktionov K, Chen X, Beach D. Cdc25 cell-cycle phosphatase as a target of c-myc. *Nature* 1996; 382: 511-7.
- Viallet J, Minna J. Dominant oncogenes and tumor suppressor genes in the pathogenesis of human lung cancer. *Am. J. Respir. Cell Mol Biol* 1990; 2: 225-32.
- Gazzeri S, Brambilla E, Caron C, Bouyer V, Moro D, Perron P, et al. p53 genetic abnormalities and myc activation in human lung carcinoma. *Int J Cancer* 1994; 58: 24-32.
- Lei W, Mayotte JE, Levitt ML. Enhancement of chemosensitivity and programmed cell death by tyrosine kinase inhibitors correlates with EGFR expression in non-small cell lung cancer cells. *Anticancer Res* 1999; 19: 221-8.
- Ciardello F, Caputo R, Bianco R. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor selective tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2053-63.
- Cline MJ, Battifora H. Abnormalities of protooncogenes in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1987; 60: 2669-74.
- Weiner DB, Nordberg J, Robinson R. Expression of the neu gene-encoded protein (p185 neu) in human non-small cell carcinomas of the lung. *Cancer Res* 1990; 50: 421-5.
- Rachwal WJ, Bongiorno PF, Orringer MB. Expression and activation of erbB-2 and epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1995; 72: 56-64.
- Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE, Weiner D, Greene MI, Torney L, et al. p185neu expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. *Cancer Res* 1990; 50: 5184-91.

30. Díez M, Pollan M, Maestro ML, Torres A, Ortega D, Gómez A, et al. Prediction of recurrence by quantification of p185 neu protein in non-small-cell lung cancer tissue. *Br J Cancer* 1997; 75: 684-9.
31. Kern JA, Torney L, Weiner D. Inhibition of human lung cancer cell line growth by an anti-p185HER2 antibody. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 448-94.
32. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855-78.
33. Bennett WP, Hussain SP, Vahakangas KH. Molecular epidemiology of human cancer risk: gene-environment interactions and p53 mutation spectrum in human lung cancer. *J Pathol* 1999; 187: 8-18.
34. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo(a)pyrene adducts at lung cancer mutational hot-spots in p53. *Science* 1996; 274: 430-2.
35. Chen JX, Zheng Y, West M, Tang M. Carcinogens preferentially bind at methylated CpG in the p53 mutational hot spots. *Cancer Res* 1998; 58: 2070-5.
36. Horio Y, Takahashi T, Kuroisi T. Prognostic significance of p53 mutations and chromosome 3p deletions in primary resected non small lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1-4.
37. Niklinski J, Niklinska W, Laudanski J, Chyczewska E, Chyczewski L, Chyczewski L. Prognostic molecular markers in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34: 53-8.
38. Passlick B, Izbicki JR, Häussinger K, Thetter O, Pantel K. Immunohistochemical detection of p53 protein is not associated with a poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1205-11.
39. Ewen ME. The cell cycle and the retinoblastoma protein expression in nonsmall cell lung cancer: its synergistic effects with altered ras and p53 protein status on prognosis. *Cancer* 1997; 79: 1329-37.
40. Reissmann PT, Koga H, Takahashi R. Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *Oncogene* 1993; 8: 1913-9.
41. Cagle PT, El-Naggar AK, Xu HJ. Differential retinoblastoma protein expression in neuroendocrine tumors of the lung. Potential diagnostic implications. *Am J Pathol* 1997; 150: 393-400.
42. Xu HJ, Quinlan DC, Davidson AG. Altered retinoblastoma protein expression and prognosis in early-stage non-small-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 695-9.
43. Kratzke RA, Greatens TM, Rubins JB. Rb and p16INK4a expression in resected non-small cell lung tumors. *Cancer Res* 1996; 56: 3415-20.
44. Serrano M, Hannon GJ, Beach B. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK 4. *Nature* 1993; 366: 704-7.
45. Cairns P, Polascik TJ, Eby Y, Tokino K, Califano J, Merlo A. Frequency of homozygous deletion at p16/CDKN2 in primary human tumors. *Nature Genet* 1995; 11: 210-2.
46. Merlo A, Herman JG, Mao L, Lee DJ, Gabrielson E, Burger PC, et al. 5' CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumor suppressor CDKN2/p16 in human cancers. *Nature Med* 1995; 7: 686-692.
47. Zöchbauer-Müller D, Fong M, Virmani K. Aberrant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers. *Cancer Res* 2001; 61: 249-55.
48. Rusin MR, Okamoto A, Chorazy M. Intragenic mutations of the p16(INK4), p15(INK4B) and p18 genes in primary non-small-cell lung cancers. *Int J Cancer* 1996; 65: 734-9.
49. Geradts J, Fong KM, Zimmerman PV. Correlation of abnormal RB, p16ink4a, and p53 expression with 3p loss of heterozygosity, other genetic abnormalities, and clinical features in 103 primary non-small cell lung cancers. *Clin. Cancer Res* 1999; 5: 791-800.
50. Perucho M. Microsatellite instability: the mutator that mutates the other mutator. *Nat Med* 1996; 2: 630-1.
51. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5238-47.
52. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1378: 21-59.
53. Rosel R, Pifarre A, Monzo M. Reduced survival in patients with stage-I non-small-cell lung cancer associated with DNA-replication errors. *Int J Cancer* 1997; 74: 330-334.
54. De Lange, T. Activation of telomerase in a human tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2882-5.
55. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Washington DC: Science* 1994; 266: 2011-5.
56. Ahrendt SA, Yang SC, Wu L, Westra WH, Jen J, Califano JA, et al. Comparison of Oncogene Mutation Deletion and Telomerase Activity for the Molecular Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 1207-14.
57. Albanell J, Lonardo F, Rusch V. High telomerase activity in primary lung cancers: association with increased cell proliferation rates and advanced pathologic stage. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1609-15.
58. Hiyama K, Hiyama E, Ishioka S. Telomerase activity in small-cell and non-small-cell lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 895-902.

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de pulmón de célula no pequeña

R. GIRONÉS SARRIÓ, J. GÓMEZ CODINA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

RESUMEN

El cáncer de pulmón constituye la principal causa de muerte por cáncer; un 75-80% son carcinomas de célula no pequeña (CPCnP). Pese a los avances terapéuticos de los últimos años, la supervivencia a 5 años se estima alrededor del 12% en nuestro medio. La única posibilidad curativa es la cirugía, pero sólo el 20% de los resecaos consiguen supervivencias a largo plazo.

Se han investigado diferentes estrategias para mejorar estos resultados; entre ellas, el empleo de quimioterapia (QT) neoadyuvante en los distintos estadios.

Revisamos la situación actual de la QT neoadyuvante, con el fin de definir su papel actual.

En los estadios iniciales, I, II y IIIA, la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección. Numerosos estudios fase II han intentado demostrar el beneficio del tratamiento neoadyuvante, consiguiendo tasas de respuesta en torno al 51-78%. Los estudios aleatorizados son más escasos, con resultados variables, pero con tendencia al beneficio en estadio IIIA. Actualmente están en marcha estudios fase III que intentarán definir mejor el papel de la QT neoadyuvante en estadios iniciales, así como el esquema óptimo y el papel de los nuevos fármacos. Un nuevo campo a explorar es el uso de QT-RT concomitante neoadyuvante. Con los datos actuales, la QT neoadyuvante junto con la resección quirúrgica en estadio IIIA mejora la supervivencia, comparado con cirugía sola. No existen datos suficientes que apoyen su empleo en estadios I y II.

En cuanto a los estadios localmente avanzados, de los diversos estudios se concluye que el empleo de QT y RT es incuestionable, pero continúa el debate sobre cuál es la mejor secuencia de aplicación. Puesto que parece ser que la concomitancia es superior al tratamiento secuencial, quedaría por definir el papel de la QT neoadyuvante a QT-RT, así como el esquema y los resultados con combinaciones con nuevos fármacos. También se plantea el papel del rescate quirúrgico tras el tratamiento combinado.

El objetivo final del tratamiento del CPCnP es la individualización terapéutica según las características del paciente y del tumor.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón de célula no pequeña. Tratamiento de inducción. Quimioterapia. Tratamiento multidisciplinario.

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death; almost 75-80% are non-small cell lung cancer (NSCLC). Despite treatment advances on lately years, five years survival remains in 12%. The only curative chance is surgery, but only 20% are long-time survivors.

Major investigation efforts have been conducted to improve these results; one of there: neoadjvant chemotherapy.

We review the current situation of neoadjuvant chemotherapy with the aim of knowing its paper.

Surgery is still the therapy of choice in stages I, II and IIIA. A number of comparative stage II studies have been conducted in order to demonstrate the benefit of neoadjuvant treatment; response rate are among 51-78%.

Randomized studies are scant, with different results, but an improve toward IIIA stage. There are on going studies to define neoadjuvant QT paper in early disease, better schedule and new therapeutic approach. With current knowledge, in stage IIIA disease, neoadjuvant chemotherapy plus surgical resection improves survival when compared with surgical resection alone. There aren't enough data to employ it in I stage disease and II.

Combined modality treatment in locally advanced NSCLC is a fact, but debate continuous as to which is the best sequence of treatment using RT and QT in inoperable stage lung cancer.

In view of concomitant approach seem to be superior to sequential; it lacks to know which paper plays neoadjuvant chemotherapy to QT-RT, as the scheme and new drugs combinations results. Savage surgery after induction-combined treatment is an option to explore.

A therapeutic strategy of individualized treatment according patient and tumour characteristics emerges as the main point on NSCLC management.

KEY WORDS: Non-small-cell lung cancer. Induction therapy. Chemotherapy. Multidisciplinary treatment.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón sigue constituyendo la principal causa de muerte por cáncer (1). Entre ellos, más del 75% son carcinomas de célula no pequeña (CPCnP), en cualquiera de sus variedades histológicas (carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado de células grandes).

Aproximadamente un 70% de los CPCnP se diagnostican en estadios avanzados III-IV (2), en los que el tratamiento quirúrgico curativo ya no es factible. Incluso en los estadios iniciales, en los que podemos realizar una cirugía con posibilidades de curación, existe una alta tasa de fracaso de tratamiento, tanto local como a distancia.

¿POR QUÉ PLANTEAR LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN?

En el CPCnP la cirugía ofrece la mejor oportunidad para la curación, pero sólo una escasa proporción de pacientes son candidatos a resecciones curativas, por lo que la mayoría deben recibir tratamientos no quirúrgicos. La resección o la radioterapia (RT) radical pueden curar definitivamente menos de un 20% de los pacientes; el 80% restante, sin embargo, presentan o desarrollan enfermedad avanzada y fallecen a causa del tumor.

Aunque el CPCnP es, por tanto, una enfermedad sistémica en la mayor parte de los casos, no existe evidencia actual de que la quimioterapia (QT) pueda curar el CPCnP, aunque sí ha demostrado su utilidad en términos de control de síntomas y prolongación de la supervivencia en comparación con el tratamiento de soporte (3,4).

El concepto de QT neoadyuvante, de inducción o primaria, fue introducido por Frei para designar aquella estrategia terapéutica empleada de forma previa al tratamiento local definitivo (5). La QT administrada de forma inicial persigue mejorar los resultados del tratamiento definitivo, aprovechando el efecto antineoplásico citostático, en un tejido tumoral "virgen" de cualquier manipulación. Dado que en el CPCnP existen dos tratamientos con intención curativa; cirugía y RT; la QT neoadyuvante se ha evaluado de modo previo a ambas estrategias terapéuticas.

Existen tres situaciones diferentes, que plantean cuestiones aún sin resolver:

1. ¿Cuál es el papel de la QT neoadyuvante en tumores resecables, estadios I y II? Todavía no existe una respuesta clara, aunque existen indicios sobre su posible utilidad, como luego analizaremos.

2. ¿Es la QT neoadyuvante el tratamiento estándar en los estadios IIIA operables?

3. ¿Puede la QT disminuir la masa tumoral en enfermedad localmente avanzada irresecable y, por tanto, candidata a RT radical? ¿Y si así fuera, tendría algún papel entonces la cirugía, sustituyendo a la RT? La respuesta en este caso está menos clara.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE A CIRUGÍA

Si la QT previa debe mejorar o evitar los fracasos del tratamiento definitivo, es importante saber qué objetivos debemos mejorar de la cirugía. En primer lugar, hay que diferenciar las circunstancias en que se puede aplicar la cirugía en este tipo de tumor. Los estadios por excelencia quirúrgicos son los iniciales; I y II, y un subgrupo seleccionado de pacientes en estadio IIIA (6). El lugar de la QT previo a cirugía ha sido un tema de controversia durante los últimos 10 años. En los estadios iniciales, I y II, el fracaso de la cirugía se debe sobre todo a la ausencia de control de la enfermedad a distancia. La alta tasa de fracaso a distancia (>80%) frente al locorregional, constituye la principal causa de muerte de estos pacientes. Y en este contexto, ningún tratamiento adyuvante ha demostrado beneficiar a estos pacientes en cuanto a supervivencia (7).

En los estadios IIIA, el fracaso se produce casi de igual forma a distancia que a nivel locorregional.

Por tanto, cerca del 50% de los estadios I a IIIA tratados con resección radical presentarán metástasis a distancia durante su evolución. Esto sugiere que la quimioterapia puede jugar un papel esencial en estos estadios, ¿pero cuál?

La premisa para iniciar estudios con QT neoadyuvante en estos pacientes resecables de entrada se basa en el posible papel de la misma para disminuir la masa tumoral, facilitar la cirugía, tratar precozmente las micrometástasis, que supuestamente serían responsable del alto índice de fracaso a distancia en estos pacientes, y mejorar en definitiva, el pronóstico de los pacientes.

¿QUÉ DATOS APOYAN EL USO DE QT NEOADYUVANTE?

A partir de análisis retrospectivos (8) se sabe que la administración de QT neoadyuvante no presenta diferencias en morbi-mortalidad perioperatoria frente a cirugía sola. Dado que es factible su administración, diferentes grupos han evaluado su papel en ensayos fase II, generalmente con escaso número de pacientes, y la mayoría incluyendo sobre todo estadios IIIA, con escaso número de estadios iniciales (Tabla I). Varios aspectos dificultan la valoración de estos estudios. Por un lado los diferentes esquemas de QT empleados y, en los que emplean también RT, las diferentes técnicas y dosis de irradiación utilizadas. Por otro lado, la estadiificación (clínica o patológica) también difiere entre los estudios.

En resumen, estos fase II presentan tasas de respuesta en torno al 51-78%, con elevadas tasas de resección, del 51-68%, y un número de largos supervivientes superior al de las series quirúrgicas históricas (10-14). La conclusión inmediata fue que la QT neoadyuvante podía mejorar los resultados de la cirugía en los estadios IIIA resecables.

Tras estos alentadores resultados, se realizaron varios ensayos aleatorizados para comparar la QT neoadyuvante frente a la cirugía sola. De los 5 estudios publica-

TABLA I
ENSAYOS FASE II DE QT NEOADYUVANTE A CIRUGÍA

Autor	Nº pac	RG %	RO%	pRC%	Mediana m	Spv 3a %	Spv 5a %
Martini (8)	136	77	65	19	19 m	28	17
Burkes (9)	39	64	51	4,6	18,6 m	26	22
Elias (10)	34	65	75	18	–	18	
Sugarbaker (11)	80	88	37	0	15 m	23	10 (7 a)
de Boer (12)	22	55	–	50 (parcial)	–	–	–
Pisters (43)	94	56	86	–	–	–	–

RG: respuesta global a qt. RO: resección completa. pRC: remisión completa patológica. m: meses

dos, uno es negativo (15); dos muestran resultados con tendencia a favor de la QT neoadyuvante, pero sin alcanzar la significación estadística (16,17) y dos son claramente positivos (18,19) (Tabla II). Se trata de estudios heterogéneos, salvo los estudios de Roth y de Rosell que tienen un diseño muy similar.

El beneficio observado con el tratamiento neoadyuvante parece incrementarse con el tiempo, tal como refleja el estudio de Depierre (17) (diferencia entre los dos brazos a 1 año del 3,8%, a 4 años del 8,6%), y los resultados actualizados de Rosell y Roth (20,21).

Estos dos estudios positivos refuerzan el beneficio encontrado en los fase II en el estadio IIIA. Sin embargo, en el estudio francés, con un mayor número de pacientes, no encuentra este beneficio y, paradójicamente, sí que lo encuentra en los estadios iniciales. Aunque los resultados globales son negativos, la QT sí que ofrece una ventaja en términos de supervivencia en los estadios N0 y N1 frente a N2, siendo sugestivo, por tanto, de que la QT previa a la cirugía puede mejorar el pronóstico de los estadios I y II, sin encontrar beneficio en el estadio IIIA.

El porqué de esta aparente contradicción puede deberse a que en los ensayos aleatorizados fase III los pacientes presentan estadios más precoces (I, II) o en caso de IIIA, son pacientes con N2 mínimo (por TAC o mediastinoscopia). Estos pacientes, por tanto, son inicialmente quirúrgicos y presentan menor masa "bulky" que la mayoría de los pacientes incluidos en los fase II.

Depierre, por su parte, defiende que la ausencia de beneficio en el estadio IIIA en su estudio pueda deberse a varios factores:

1. Los resultados suelen ser menos favorables en estudios que incluyen mayor número de pacientes.

2. La eficacia de QT tal vez sea menor en enfermedad masiva que en estadios iniciales.

3. En estadio IIIA la recidiva local es tan frecuente como la que aparece a distancia. La QT actúa tratando las micrometástasis pero no parece modificar (en su estudio) la diseminación linfática locoregional; lo mismo ocurre en un estudio en enfermedad irresecable, que compara QT-RT frente a RT, en el que la QT disminuye la probabilidad de metástasis pero no tiene impacto en el control locoregional (22).

Por tanto, Depierre concluye que tal vez deban evaluarse por separado estadios I y II y IIIA, y que en IIIA tenga mayor papel la asociación de QT-RT neoadyuvante, por su capacidad de tratar simultáneamente la enfermedad local y a distancia.

A partir de esta información está prestándose un mayor interés al papel de la QT neoadyuvante en pacientes con enfermedad resecable en estadios iniciales, ya que esta población tiene mejores condiciones para responder a la QT (buen PS, escaso volumen tumoral, rangos analíticos dentro de la normalidad,...).

Un aspecto muy importante a considerar es que un beneficio en la supervivencia, aunque sea modesto, en la población de tumores resecables, afectaría de forma beneficiosa a un porcentaje importante de pacientes.

ESTUDIOS EN MARCHA PARA DETECTAR EL PAPEL DE QT NEOADYUVANTE EN ESTADIOS INICIALES

Actualmente, la mayoría de grupos cooperativos ha puesto en marcha estudios para dilucidar el beneficio de la QT neoadyuvante en los estadios iniciales (SWOG, GECP, LCGMR, etc.) (Fig. 1). Además, es importante destacar la inclusión de combinaciones de platino con nuevos fármacos (paclitaxel o gemcitabina). Tal vez, los resultados de los estudios previos no han demostrado un mayor beneficio al emplear en muchas ocasiones esquemas actualmente obsoletos en la práctica asistencial.

INDIVIDUALIZACIÓN DEL ESTADIO IIIA

La supervivencia en estadio IIIA resecable, cuando se tratan con cirugía exclusiva, está en torno al 14-30% (23). Esta variabilidad en la supervivencia tiene su explicación en la elevada heterogeneidad de este grupo de pacientes, que incluye los casos T3N1 y T1-3 N2. Entre aquéllos que presentan afectación mediastínica homolateral al diagnóstico (N2) existen también diferencias pronósticas importantes. Sólo aquéllos con enfermedad mínima o detectada tras la cirugía, son considerados generalmente resecables, y es en estos esta-

TABLA II
ENSAYOS FASE III DE QT NEOADYUVANTE A CIRUGÍA

Autor	Estadios	Tratamiento	Nº pacientes	Mediana SPVV	SPVV 3 años	SPVV 5 años	p (mediana SPVV)
Pass (13)	IIIA, N2	Qt: EP pre y post Cir +-RT	13 14	28,7 m 15,6 m	46 21	– –	0,095 NS
Yoneda (14)	IIIA, IIIB	VdC pre + RT Cir	83 total	– –	37 40	– –	NS
Depierre (15)	T2N0, II, IIIA	QT: MIC pre y post si RO Cir +- RT si pT3, pN2 ambos brazos	187 186	37 m 26 m	52% 41%	44% 35% (4 años)	0,15 NS
Roth (16)	II-IIIB	QT: CEP pre y post Cir +- RT si enf. residual	28 32	64 m 11 m	43% 19%	36% 15%	0,008
Rosell (17)	IIIA (N2)	Qt: MIC pre + RT Cir + RT	30 30	26 m 8 m	20% 5%	17% 0%	<0,001

CEP: ciclofosfamida, etopósido, cisplatino; MIC: mitomicina C, ifosfamida, cisplatino; EP: etopósido, platino; VdC: vinblastina, cisplatino

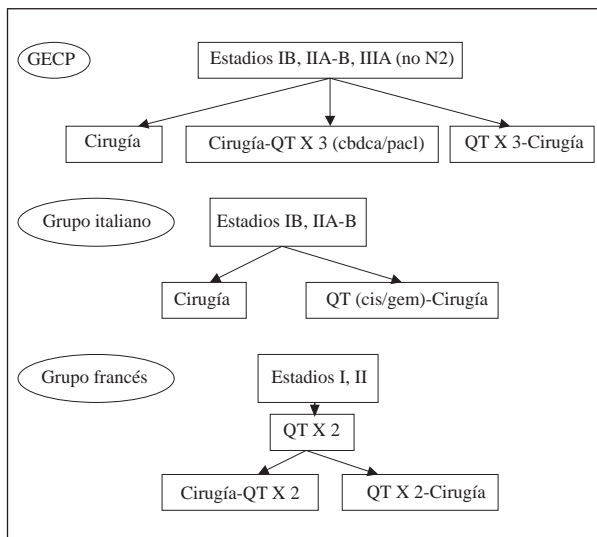


Fig. 1. Ensayos aleatorizados QT neoadyuvante estadios iniciales. (Cbdca: carboplatino; Pacli: paclitaxel; QT: quimioterapia; Cis: cisplatino; Gem: gemcitabina).

dios IIIA en los que la QT neoadyuvante a cirugía ha demostrado de una manera más clara una mejoría de la supervivencia frente a la cirugía sola (24). Los estudios fase II (descritos en la tabla I), obtienen unas tasas de respuesta a QT neoadyuvante del 66-77% con medianas supervivencia en torno a 15,5-19 meses y mayor número de largos supervivientes respecto a series históricas que emplearon la cirugía como única modalidad terapéutica.

En los dos estudios positivos fase III a los que hacemos referencia al hablar de los estadios iniciales, se establece el beneficio en el estadio IIIA, como lo confirman las actualizaciones de los seguimientos a largo plazo:

- Roth (MDA) (21): se mantiene el beneficio en supervivencia a 3 y 5 años con los datos actualizados (43 y 36% respectivamente)

- Rosell (GECP) (20): actualización a 7 años: mediana supervivencia QT neoadyuvante (n=30): 22 meses, mediana supervivencia con cirugía (n=30): 10 meses.

Ambos resultados sugieren que con administraciones de QT de corta duración (3-4 ciclos) previas a cirugía, la historia natural del estadio IIIA resecable se ve alterada de forma favorable.

La principal crítica a estos fase III positivos es su cierre precoz debido a la disparidad de supervivencia entre ambos brazos, por lo que contamos con dos estudios con escaso número de pacientes. Se trata de un *hazard* estadístico que aparece cuando se aplican reglas de cierre precoz a estudios pequeños (1). Los autores asumieron este riesgo y cerraron precozmente el estudio, debido a las diferencias encontradas (20 meses vs 5 meses, $p < 0,001$, 17). Sin embargo, las diferencias en mediana de supervivencia son algo menores con la actualización de los datos a largo plazo (Rosell: 0 vs 17%, Roth: 15 vs 36%), aunque aún persisten favorables para el tratamiento combinado.

Además, para algunos autores, en el estudio de Rosell el brazo quirúrgico está mal balanceado, puesto que presenta mayor tasa de mutaciones k-ras y aneuploidía DNA, los cuales son indicadores de mal pronóstico (1). Sin embargo, según defienden Rosell y cols., la

supervivencia no se correlacionó con la existencia o no de mutaciones k-ras, puesto que la enfermedad mediastínica masiva ya es factor de mal pronóstico.

Por tanto, parece ser que la QT neoadyuvante sí que mejora la supervivencia en estadio IIIA (N2). Sin embargo, la mejoría es escasa, al persistir un elevado porcentaje de fracaso local en estos pacientes (hasta un 25% de los resecaados) (1). A partir de estos modestos resultados se plantea la posibilidad de que la adición de RT a los esquemas de inducción puedan mejorar las tasas de fracaso local.

QT-RT NEOADYUVANTE

Si tenemos en cuenta que la recaída local es una causa muy frecuente de fracaso terapéutico y que la RT es capaz de controlar la enfermedad local, diversos grupos de trabajo han explorado la asociación de QT + RT como tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, no hay que olvidar que no está demostrado que el mejor control local que puede aportar la RT tenga impacto sobre la supervivencia global.

En esencia, en los estudios fase II publicados (Tabla III), las tasas de resección tras el tratamiento combinado son algo superiores a la QT sola: 52-76%, y las respuestas completas patológicas son también superiores (más del 20%) (25), aunque la mediana de supervivencia (13-25 meses) no es mejor (23) y la supervivencia a 5 años se sitúa entre el 18-37%.

Sólo poseemos datos de un fase III comunicado en forma de *abstract* (26) que sugiere que la RT asociada a QT neoadyuvante a cirugía incrementa la tasa de resección, supervivencia libre de progresión y supervivencia a 2 años. Pero carecemos de resultados publicados a largo plazo.

PAPEL DE LOS NUEVOS FÁRMACOS

Al igual que en los estadios iniciales, los resultados se han basado en diferentes esquemas de QT, muchos

de los cuales no se emplean actualmente. Tras la incorporación de nuevos agentes en el tratamiento del CPCNP, se han desarrollado nuevos ensayos para comparar su eficacia.

—Estudios fase II con nuevos fármacos, en estadio IIIAN2:

1. EORTC 08955: incorpora gemcitabina y cisplatino en la QT neoadyuvante del estadio IIIAN2. La tasa de RO obtenida ha sido del 70%, con negativización de los ganglios mediastínicos en el 53% de los casos. Hasta un 71% de resecciones completas se pudieron realizar, con una mediana de supervivencia de 18,9 meses (27).

2. *Lung Cancer Project Group of the Swiss Group for Clinical Cancer Research* (SAKK): la combinación en este caso es cisplatino y docetaxel. Los resultados preliminares muestran una tasa de respuesta radiológica del 66%, con negativización mediastínica en el 60% de los casos (28).

3. Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP): ha puesto en marcha un estudio fase II con tres ciclos de docetaxel, gemcitabina y cisplatino neoadyuvante (24).

En cuanto a los estudios fase III, el SWOG (9900) ha puesto en marcha un estudio en el que compara tres ciclos de carboplatino/paclitaxel seguido de cirugía frente a cirugía, en estadio III resecaable. Los resultados preliminares de otro fase III (29) que compara tres ciclos de docetaxel previo a tratamiento radical (cirugía o RT) frente al tratamiento radical, muestran una tendencia a favor de mejoría de supervivencia para el brazo con QT.

CONCLUSIONES SOBRE LA QT NEOADYUVANTE A CIRUGÍA (ESTADIOS INICIALES)

1. Con los datos actualmente disponibles, en los estadios iniciales I y II no puede considerarse como un tratamiento estándar. Pendientes aún de los resultados de los estudios en marcha, cuyos resultados preliminares son prometedores.

2. La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección.

3. Es importante ofrecer a estos pacientes la inclusión en ensayos clínicos.

TABLA III

ENSAYOS FASE II DE QT-RT PREVIO A CIRUGÍA

Autor	Nº pac.	RG %	RO %	pRC %	Mediana	Spvv3 a	Spvv5 a
Albain (44)	75	59	85	21	13 m	27	20 (6 a)
Weiden (45)	85	56	34	9	13 m	—	—
Faber (46)	29	88	48	—	22 m	—	—
Thomas (47)	54	69	63	13	25 m	35	—
Choi (48)	42	74	81	9,5	28 m	37	37
Eberhardt (49)	52	62	60	26	20 m	40	31 (4 a)
Strauss (50)	41	51	59	—	16 m	—	—
Palazzi (51)	43	70	30	—	—	—	—

RG: respuesta global a QT; RC: resección completa; PRC: remisión completa patológica

4. Debe continuarse el estudio de factores biológicos y moleculares para determinar qué pacientes necesitan un enfoque más agresivo.

5. En el estadio IIIA (N2), en el que los ensayos aleatorizados fase III han demostrado ventaja en supervivencia para la QT neoadyuvante, este tratamiento es una aproximación aceptada por la gran mayoría de los autores. Persisten dudas acerca del papel del tratamiento combinado con RT+QT, y sobre la ventaja que ofrecen los nuevos fármacos.

6. No está aclarada cual de las combinaciones de QT es la óptima, aunque en todos los estudios se han utilizado esquemas que incluyen sales de platino.

QT NEOADYUVANTE A RADIOTERAPIA

Los estadios candidatos a radioterapia radical son los localmente avanzados, IIIA no quirúrgicos y algunos IIIB. Constituyen aproximadamente el 30% de los nuevos diagnósticos (1). La supervivencia global de este grupo a 5 años no supera el 5-15% (1, 25), con una mediana de supervivencia en torno a los 8-12 meses.

Sin embargo, éste es un grupo muy heterogéneo, que generalmente siempre se ha incluido de forma conjunta en los ensayos históricos, de manera que es difícil analizar los beneficios de cada subestadio por separado. Se diferencian en la afectación del mediastino. Dentro de los estadios IIIA, estaría el subgrupo T3N1, reseccable y candidato por tanto a QT neoadyuvante.

El estadio IIIB incluye pacientes T4 y/o N3, donde en muy pocos casos está indicada la cirugía (T4N0-N1M0). Hablamos, por tanto, de enfermedad localmente avanzada irresecable.

Históricamente, el tratamiento más empleado en estos pacientes ha sido la RT radical. Presenta alta tasa de fracaso tanto local como a distancia. Aunque el

incremento de las dosis de RT parecía estar relacionado con una mejor supervivencia (30), los estudios que han intentado incrementar la dosis administrada por sesión (RT hiperfraccionada, CHART) no han demostrado por ahora una mejoría en la supervivencia (31,32).

Tal vez, la asociación de QT podría disminuir la masa tumoral local, mejorar el control local y eliminar o retrasar la aparición de metástasis a distancia.

El primero en demostrar el beneficio de la QT neoadyuvante a RT fue el estudio CALGB 8433 (33) y el estudio del RTOG 8808 (31), confirmó estos resultados. La actualización de los datos a largo plazo (34) demuestran que se mantiene el beneficio en supervivencia del tratamiento combinado (Tabla IV). Varios meta-análisis (35-37) confirman el beneficio de la combinación con disminución de riesgo de muerte a un año (RR: 0,88 (0,80-0,96, p=0,07)), a 2 años (RR: 0,87 (0,81-0,94, p>0,2)) y a 3 años (RR: 0,83 (0,77-0,90, p<0,2)). Esto equivaldría a una ganancia en expectativa de vida de 2 meses en estos pacientes, concluidos los 3 años de seguimiento. La mejoría en la adición de QT a RT en mediana de supervivencia es de 10,3 meses a 12,0 meses. La magnitud del efecto parece ser similar entre tratamiento secuencial y concomitante. El beneficio absoluto, por tanto, es pequeño, y debe balancearse frente a la toxicidad. Por otra parte, el beneficio de la adición de QT parece incrementarse con el tiempo, alcanzando un máximo de 46% en reducción del riesgo de muerte entre 31 y 36 meses tras inicio del tratamiento (RR: 0,54 (0,36-0,81)) (35). El problema es que el número de largos supervivientes sigue siendo escaso para apreciar este beneficio.

En cualquier caso, actualmente existen cinco ensayos fase III (3 secuenciales y 2 concomitantes) que demuestran la superioridad del tratamiento combinado (QT+RT) frente a RT sola, en pacientes con buen estado general y sin pérdida de peso (39) (Tabla IV).

TABLA IV
ESTUDIOS FASE III QUE COMPARAN QT-RT FRENTE A RT

<i>Autor</i>	<i>Nº</i>	<i>Esquema</i>	<i>Mediana</i>	<i>p</i>	<i>Svv1a</i>	<i>Svv3a</i>	<i>Svv5a</i>
Dillman (31) (CALGB)	180	PV -> RT 60 Gy S RT 60 Gy	13,8 m 9,7 m	0,0066	55% 40	24% 10	17% 6
Sause (29) (RTOG)	458	PV -> RT 60 Gy S RT 60 Gy RT HFX	13,8 m 11,4 m 12,3 m	p<0,05	60 46 51	15 6 13	8 5 6
Le Chevalier (20)	353	VCPC->RT65 Gy S RT 65 Gy	12 m 10 m	0,02	50 41	11 5	6 3
Schaake- Koning (52)	331	RT RT+P sem C RT+P dia.	- - -		46 44 54	2 13 16	- - -
Jemerich (53)	131	RT HFX RT HFX + CT	14 24		68 74	11 23	- -

S: secuencial; PV: platino, vinblastina; RT: radioterapia; RT HFX: radioterapia hiperfraccionada; Sem: semanal; Dia: diario; C: concomitante.

Recientemente, en la novena conferencia mundial de cáncer de pulmón (38), el *European Lung Cancer Working Party* presentó un metaanálisis donde se revisa el beneficio del tratamiento combinado y a partir del análisis de los ensayos aleatorizados concluyen que la adición de quimioterapia mejora la supervivencia de los pacientes.

A pesar de todo, todavía persisten incertidumbres sobre el beneficio de la QT + RT sobre la RT aislada y existen estudios en marcha para acabar de conocer su verdadera utilidad, porque aunque exista el convencimiento de que la QT neoadyuvante a RT está siendo empleada ampliamente fuera de ensayos clínicos, esto no ocurre en todos los ámbitos debido a que los beneficios demostrados hasta ahora aún son tenues.

¿CONCOMITANTE O SECUENCIAL?

Según lo expuesto, los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la QT asociada a RT (secuencial o concomitante) mejora el resultados frente a RT sola (25).

En cuanto a la mejor secuencia de combinación, la concomitancia parece haber demostrado su superioridad frente al tratamiento secuencial (40). Furuse y cols. comparan QT-RT concomitante o secuencial. Aleatorizan 320 pacientes, obteniendo mejoría en mediana de supervivencia para la concomitancia (16,5 vs 13,3 meses, $p < 0,05$), supervivencia a 3 años (22 vs 15%) y a 5 años (16 vs 9%). Existe otro estudio, el de la RTOG 9410 (41), en el que compara el tratamiento secuencial, con dos brazos de concomitancia, uno con RT estándar y otro con RT hiperfraccionada. El tratamiento concomitante, a pesar de emplear diferentes combinaciones de fármacos, es estadísticamente mejor en supervivencia (17 vs 14,6 meses, $p = 0,038$) que el secuencial. Aunque es más tóxico, el cociente riesgo/beneficio es favorable para la concomitancia.

El problema de estos estudios, es que emplean esquemas de quimioterapia no empleados en la actualidad (mitomicina, vindesina y cisplatino en el estudio de Furuse). Además, los resultados del ensayo japonés son similares a los obtenidos con tratamiento secuencial del estudio del CALGB 8433 (33) (supervivencia a 5 años del 17%). Habrá que esperar, por tanto, a los resultados a largo plazo de los estudios aleatorizados, así como al papel que puedan desempeñar los nuevos fármacos.

QT NEOADYUVANTE A QT-RT

Si los datos actuales insinúan que el tratamiento combinado va a ser superior al secuencial en estos estadios, ¿le queda algún papel a la QT neoadyuvante en los estadios irreseccables?

Parece ser que sí. Muchos autores plantean que el principal problema de la concomitancia es la toxicidad, lo que en ocasiones obliga a retrasos o reducciones de dosis en el tratamiento. Esto condiciona una reducción de la intensidad de la dosis de QT que ha demostrado beneficio. Ello podría explicar el porqué la concomitan-

cia ofrece buen control local pero elevado porcentaje de fracasos a distancia. Al menos en teoría, la administración de QT primero neoadyuvante y en una segunda fase como concomitante a la RT, permitiría tratar las posibles micrometástasis a distancia con el tratamiento administrado a dosis plenas y aprovecharía el efecto radiosensibilizante de la concomitancia, evitando suma-ción de toxicidades al poder reducir dosis. Sin embargo, no hay que perder de vista que la necesidad de esta supuesta dosis óptima y la mejor manera para alcanzarla son cuestiones aún abiertas.

Se han desarrollado dos fases II, comunicados en forma de *abstract* a la ASCO, empleando QT neoadyuvante a QT-RT, con el fin de alcanzar dosis óptimas de tratamiento (42,43). La principal toxicidad de estos estudios es la esofagitis, pero el tratamiento parece factible, con tasas de respuesta a QT neoadyuvante en torno al 24% y globales del 56%. Existe un ensayo fase I/II que emplea carboplatino/taxol en inducción y concomitante con radioterapia, con escalada de dosis de RT. Los resultados en cuanto a supervivencia son impresionantes, con la limitación de que se trata de un fase I/II. Las supervivencias a 1 año, 2, 3 y 4 son 71, 52, 40 y 36% respectivamente, con una mediana de supervivencia de 26 meses (44).

La principal característica de estos estudios es que emplean combinaciones de platinos con los prometodores nuevos fármacos (paclitaxel, vinorelbina, gemcitabina). A partir de estos estudios, CALGB ha desarrollado un fase III comparando QT neoadyuvante a QT-RT frente a QT-RT (Fig. 2).

Se plantea además la duda de si los nuevos fármacos pueden obviar el uso de los platinos. El Grupo Español de Cáncer de Pulmón ha diseñado un estudio en esta línea, utilizando gemcitabina y docetaxel en la inducción, y empleando en los dos brazos concomitantes de tres que tiene el estudio, carboplatino y gemcitabina semanal (39).

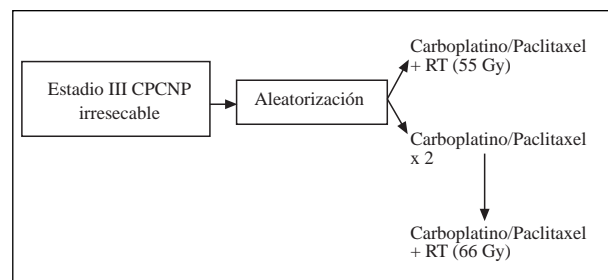


Fig. 2. Fase III del CALGB 39801 (RT: radioterapia torácica).

PAPEL DE LA CIRUGÍA TRAS QT-RT

A partir de la mejoría de los resultados con la asociación de QT-RT, algunos autores (45) se han planteado el posible papel de la cirugía de rescate para aquellos pacientes con buena respuesta al tratamiento. Por ejemplo, el ensayo del Intergroup 0139, aleatoriza tras dos

ciclos de cisplatino etopósido más RT, a cirugía o RT radical. Las tasas de reseccabilidad obtenidas en IIIA y IIIB son 85 y 80% respectivamente. La supervivencia a 3 años es del 27% IIIA y 24% IIIB, y a 5 años 20 y 22% respectivamente. Aunque estos buenos resultados pueden atribuirse a la estricta selección de pacientes.

CONCLUSIONES SOBRE LA QT NEOADYUVANTE A RT (ESTADIO III IRRESECCABLE)

1. La RT sigue siendo la principal arma terapéutica
2. La QT mejora los resultados de la RT.
3. La pauta concomitante parece superior a la secuencial.
4. Es importante mantener un adecuado tratamiento de soporte, dada la potencial toxicidad de la asociación.
5. Dado que el pronóstico sigue siendo sombrío para la mayoría de los pacientes, debe proseguirse la investigación clínica para encontrar mejores tratamientos.

CONCLUSIÓN GLOBAL

El papel de la quimioterapia en el CPCnP está siendo cada vez mejor definido. La QT neoadyuvante ha

demostrado su beneficio más claro en el tratamiento multidisciplinar del estadio III-A(N2) reseccable y en los próximos años se definirá mejor su papel en los estadios iniciales, lo que supondría un avance notable, habida cuenta del gran número de pacientes que podría beneficiarse. En los casos, también numerosos, con enfermedad localmente avanzada, el modesto beneficio de la QT previa o simultánea a la RT está limitado a aquéllos con mejor estado general, y no debe olvidarse la potencial toxicidad de estos esquemas.

CORRESPONDENCIA:

José Gómez Codina
Servicio Oncología Médica
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia
e-mail: gcodina@ono.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer- where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *American J Resp Crit Care Med* 2002; 166: 1166-96.
2. Felip E. Estado actual del tratamiento del cáncer de pulmón. En: Felip E, Rossell R. Libro del Año. Oncología 2001. Cáncer de pulmón. Ed. Saned, 2001. p. 7-13.
3. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
4. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Meta-analysis of randomised trials of systemic chemotherapy versus supportive treatment in non-resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 12 (Supl. 1): S147-S154.
5. Frei III E. What's in a name neoadjuvant. *J Natl Cancer Inst*, 1988; 80: 1088-9.
6. González Larriba JL, Antón Torres A. Tratamiento de los estadios iniciales del cáncer de pulmón no microcítico. *Rev Oncología* 2001; 3 (Supl. 2): 3-7.
7. Novell S, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy of NSCLC: where are we? Abstracts book of 11th International Congress on anti-cancer treatment, 2001; 66-8.
8. Siegenthaler MP, Pisters KM, Merriman KW, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1105-11.
9. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ, et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach. Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 1199: 429-39.
10. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for Stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1365-74.
11. Burkes RL, Sheperd FA, Ginsberg JR. Induction chemotherapy with MVP in patients with Stage III (T1-3, N2M0) unresectable non-small lung cancer: the Toronto experiences. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 327.
12. Elias AD, Skarin AT, Leong T, et al. Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIA N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 1997; 17: 147-61.
13. Sugarbaker DJ, Herndon J, Kohman LJ, et al. Results of cancer and leukaemia group B protocol 8935. A multiinstitutional Phase II trimodality trial for Stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer. Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 473-83.
14. de Boer RH, Smith IE, Pastorino U, et al. Preoperative chemotherapy in early stage respectable non-small cell lung cancer: a randomised feasibility study justifying a multicentre Phase III trial. *Br J Cancer* 1999; 79: 1514-8.
15. Yoneda S, Hibino S, Gotoh I, et al. A comparative trial on induction chemoradiotherapy followed by surgery (CRS) or immediate surgery (IS) for Stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: A1128.
16. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 992-8.
17. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery with surgery alone in resectable Stage I (except T1N0), II and IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-53.
18. Roth JA, Fossella , Komaki R, et al. A randomised trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable Stage III A non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-80.
19. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-8.
20. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: definitive analysis of a randomised controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26: 7-14.
21. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of

- patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1-6.
22. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 1994; 10 (Supl. 1): S239-244.
 23. Rosell R, Felip E. Role of multimodality treatment for lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 143-51.
 24. E. Felip. Treatment strategies in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Rev Oncología* 2001; 3 (Supl. 2): 14-8.
 25. Davies A, Gandara DR, Lara P, et al. Current and future therapeutic approaches in locally advanced (Stage III) non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29 (Supl. 12): 10-6.
 26. Fleck J, Camargo J, Godoy D, et al. Chemoradiation therapy alone versus chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment for stage III non-small cell lung cancer: preliminary report of a phase III randomized trial. *Proc ASCO* 1993; 1: 1108.
 27. Van Zandwijk N, Smit EF, Kramer GW, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2658-64.
 28. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Gautier Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel (DOC, taxotere) and cisplatin (cis) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC), stage IIIA is highly active with few toxicities. *Proc ASCO*, 1999. p. 1824.
 29. Mattson KV, Ten Velde G, Krofta K, et al. Early results of an international phase III study evaluating taxotere as neo-adjuvant therapy for radically-treatable stage III NSCLC. 9th World Conference on Lung Cancer September 2000. Tokyo, Japan, 295.
 30. Pérez CA, Bauer M, Edelstein S, Gillespie BW, Birch R. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 539-47.
 31. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 198-205.
 32. Saunders M, Dische S, Barret A, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 1997; 350: 161-5.
 33. Dillman R, Don J, Seagren S, et al. Improved survival in stage III non small cell lung cancer: a seven year follow-up of CALGB 8433 trial. *J Nat Cancer Inst* 1996; 88: 1210-5.
 34. Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 358-64.
 35. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable non small cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 723-39.
 36. Byhardt R, Scott C, Sause W, et al. Response, toxicity, failure pattern and survival in five Radiation Therapy Oncology Group trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small cell lung carcinoma of the lung. *Int J Radiation Biol Phys* 1998; 42: 469-78.
 37. Stewart LA, Pignon JP. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
 38. Paesmans M, Berghmans T, Vallot F, et al. Treatment with or without chemotherapy for locally advanced non small cell lung cancer: a systematic review by the European Lung Cancer Working Party. *Lung Cancer* 2000; 9 (Supl. 1): 90 (abstr 293).
 39. Garrido P. Treatment strategies in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Rev Oncología* 2002; 3 (Supl. 2): 8-13.
 40. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable Stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-9.
 41. Curran W, Scott C, Langer C, et al. Phase III comparison of sequential versus concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non small cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology Group 9410. *Lung Cancer* 2000; 9 (Supl. 1): 93 (abstr 303).
 42. Akerley W, Herndon J, Turrisi A, et al. Induction chemotherapy with paclitaxel and carboplatin followed by concurrent thoracic irradiation and weekly PC for patients with unresectable stage III non small cell lung cancer: preliminary analysis of a phase II trial of the CALGB. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 490a (1915).
 43. Vokes EE, Leopold KA, Herndon JE, et al. CALGB study 9431: a randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy for unresectable stage III non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 29 (Supl. 1): 49 (158a).
 44. Socinski M, Rosenman J, Halle J, et al. Dose-escalating of thoracic radiation therapy with induction and concomitant carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non-small cell lung carcinoma. A modified phase I/II trial. *Cancer* 2001; 92 (5): 1213-23.
 45. Garrido P, Moyano A, Lago J, et al. Multidisciplinary approach including surgery in stage IIIB non-small cell lung cancer. *Rev Esp Oncología* 1999; 1 (Supl. 2): 61-70.
 46. Pisters KMW, Ginsberg RJ, Putnam JB, et al. On behalf of the Bimodality Lung Oncology Team (BLOT). Induction paclitaxel and carboplatin in early stage non-small cell lung cancer: early results of a completed phase II trial. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1999; 467a.
 47. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for Stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group Phase II Study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880-92.
 48. Weiden PL, Piantadosi S. Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in Stage III non-small cell lung cancer: a Phase II study of the Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 266-73.
 49. Faber LP, Kittle CF, Warren WH, et al. Preoperative chemotherapy and irradiation for Stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 669-75.
 50. Thomas M, Rube C, Semik M, et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in Stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1185.
 51. Choi N, Carey R, Aly W, et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 712-7.
 52. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis M, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non small cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 622-34.
 53. Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small cell carcinoma of the lung: Report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1237-44.
 54. Palazzi M, Cataldo I, Gramaglia A, et al. Combined radiotherapy and cisplatin/VP16 in stage III non-small cell lung cancer: Results in 43 patients. *Ann Oncol* 1992; 3 (Supl. 5): 31.
 55. Schaake-Koning C, van de Bogaert W, Dalesio O, et al. Effect of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-30.
 56. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low dose daily carboplatin/etoposide for stage III non small cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1065-70.

Terapia biológica del cáncer broncogénico no “*oat cell*”

J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

El cáncer pulmonar es uno de los más frecuentes entre todas las neoplasias por lo que cualquier avance terapéutico va a suponer un gran beneficio en la supervivencia de un gran número de personas. Aproximadamente, el 80% de todos las neoplasias pulmonares van a precisar en un momento determinado un tratamiento sistémico, ya sea porque el diagnóstico se hace en la etapa de estadio avanzado o debido a la presencia de una recaída tras la cirugía potencialmente curativa.

Los agentes citostáticos clásicos alcanzan un beneficio limitado en los estadios diseminados y producen un 30-50% de respuestas objetivas, supervivencias medianas de 40 semanas y un 40-50% de pacientes vivos al año, habiéndose alcanzado una meseta en los resultados.

Durante los últimos años se ha producido un importante avance en el conocimiento de los mecanismos íntimos moleculares del desarrollo, estimulación o represión del crecimiento, diferenciación celular, etc., lo que ha permitido desarrollar en el laboratorio una serie de agentes dirigidos de una forma concreta a estos objetivos específicos de las distintas vías de transducción de señales, angiogénesis, etc.

Algunas de estas sustancias aún están en desarrollo preclínico. En el artículo se repasan principalmente los agentes que están en desarrollo clínico, como son los inhibidores de la tirosin kinasa, inhibidores de la farnesil transferasa y ras, algunos oligonucleótidos antisentido, el potencial papel terapéutico de los inhibidores de COX-2 y los retinoides sintéticos.

Asimismo, existen modernos procedimientos terapéuticos en fase inicial de desarrollo clínico, que no actúan sobre la transducción de señales pero suponen un nuevo enfoque en el tratamiento de estos tumores, como son el uso de nuevas vacunas y la terapia génica.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. Transducción de señales. Tratamiento sistémico. Nuevas dianas terapéuticas. Vacunas. Terapia génica.

ABSTRACT

Lung cancer is one of the most frequent among the neoplasias, for which any therapeutic progress shall be very beneficial towards the survival of many patients. Approximately 80% of all lung neoplasia shall eventually require a systemic treatment, either because the diagnosis was made in the advanced stage of the disease or due to the presence of relapses subsequent to potentially curative surgery.

The classical cytostatic drugs offer limited benefits during the dissemination stages and 30-50% of the cases report objective responses. There is an average survival of 40 weeks and 40-50% of the patients are alive past one year, having reached a plateau in the results.

During the last few years, important advances have been made regarding the intimate molecular mechanisms of development, stimulation or growth repression, cellular differentiation, etc., which has enabled the laboratory development of a series of agents specifically addressed towards these specific objectives of the different signal transduction pathways, angiogenesis, etc.

Some of these substances are still under pre-clinical development. This article mainly reviews the agents under clinical development, such as the kinase tyrosine inhibitors, farnesyl transferase and ras inhibitors, some antisense oligonucleotides, the potential therapeutic role of the COX-2 inhibitors and synthetic retinoids.

Also, there are modern therapeutic procedures in the initial phase of clinical development that do not act on signal transduction, but represent a new approach to the treatment of these tumors, such as the use of new vaccinations and genic therapy.

KEY WORDS: Lung cancer. Signal transduction. Systemic management. New therapeutical treatments. Vaccines. Genic therapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) produce anualmente alrededor de un millón de muertes en todo el mundo. Las medidas más importantes que se han de tomar para reducir la incidencia y mortalidad se basan en actuaciones sobre la prevención, el pronóstico y las estrategias terapéuticas.

La prevención primaria debe actuar a varios niveles, así:

1. Reducir la iniciación en el hábito de fumar.
2. Promover el abandono del consumo de cigarrillos.
3. Mejorar el conocimiento en la genética del cáncer de pulmón.
4. Combatir la adicción a la nicotina y la costumbre de fumar.

En general, podemos decir que actualmente el CP tiene un pobre pronóstico debido a la ausencia de medidas eficaces para hacer un diagnóstico precoz y a la falta de tratamientos sistémicos eficaces para destruir o combatir la enfermedad metastásica.

Las estrategias futuras para combatir o abordar el CP se fundamentan en:

1. Conocimiento de métodos que ayuden a determinar el riesgo de desarrollar un CP.
2. Quimioprevención.
3. Detección precoz.
4. Nuevos fármacos dirigidos contra objetivos moleculares adecuados, haciendo hincapié en que los recientes conocimientos en biología molecular del CP se deben trasladar a la clínica (aplicaciones translacionales) (1,2) (Tabla I).

NUEVOS AGENTES DIRIGIDOS FRENTE A OBJETIVOS MOLECULARES EN EL TRATAMIENTO DEL CP

Gracias al conocimiento, cada vez más profundo, de la biología de la célula del CP, de la forma y mecanis-

TABLA I

APLICACIONES TRANSLACIONALES DE LAS ALTERACIONES MOLECULARES. CÁNCER DE PULMÓN

Definición del riesgo

Detección de cambios moleculares del epitelio bronquial

Detección precoz

Alteraciones detectadas en el epitelio respiratorio dañado por el tabaco + TAC

Quimioprevención

Los biomarcadores pueden ser utilizados para monitorizar la eficacia de los estudios de quimioprevención

Diagnóstico

Marcadores moleculares y perfiles de expresión génica pueden ser útiles asociados al diagnóstico histológico y morfológico

Terapéuticas

Marcadores para identificar objetivos moleculares al tratamiento

Anticuerpos monoclonales

Moléculas pequeñas inhibidoras de oncogenes

Factores de crecimiento y receptores

Inhibidores de la tirosin-quinasa

Terapia génica de reemplazamiento (p53)

Inhibidores de la metaloproteína de la matriz

Inhibidores de las quinasas dependientes de las ciclinas

Inhibidores de la farnesiltransferasa

Inhibidores de la ciclo-oxigenasa

Moduladores de las quinasas y de las fosfatasa

Moléculas antisentido

Moduladores de la apoptosis

Inhibidores de la angiogénesis

Inmunoterapia

Vacunas

Anticuerpos o conjugados de toxinas

Pronósticas

Identificación de subgrupos de pacientes con distinta probabilidad de desarrollar metástasis

Desarrollo de distintos tipos de tratamiento y/o selección de tratamientos citostáticos específicos

mos de estimulación de sus receptores de membrana, transducción de señales, metabolismo celular, etc., se han desarrollado una serie de agentes o fármacos, la mayoría de ellos en desarrollo clínico, con potencial efecto terapéutico en el CP.

La diferencia entre la quimioterapia citotóxica convencional y la terapia dirigida a dianas moleculares selectivas es que la primera posee amplios efectos sobre los clones neoplásicos, induciendo necrosis y apoptosis en un gran número de células tumorales, a diferencia de la segunda que es más específica. La selectividad es un parámetro importante en la descripción del perfil de actividad global de los tratamientos dirigidos. Los nuevos agentes contra dianas moleculares poseen efectos selectivos, probablemente sobre determinadas células tumorales, en pacientes seleccionados en donde las vías de transducción de señales incluyen o dependen en gran medida de las dianas preseleccionadas. Esto es de gran trascendencia en el desarrollo clínico de un nuevo agente. Sabemos que cualquier ensayo fase III aleatorizado clásico, con un fármaco de acción selectiva, puede fracasar mientras no exista una forma de aumentar en la población las dianas de los tumores sensibles y los pacientes que responden. Debemos aprender las lecciones de los ensayos clínicos con trastuzumab en cáncer de mama y de los tratamientos hormonales en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Con cualquier nuevo fármaco de diana molecular que se introduzca en el tratamiento del cáncer, es necesario emprender de forma paralela investigaciones para definir con precisión la población objetivo del nuevo agente. Sólo más investigaciones respecto a la selección de tumores y pacientes clarificarán si es posible mejorar la metodología y los resultados de los ensayos clínicos con estos nuevos agentes selectivos, así como la manera de lograrlo (Tabla II).

Este tipo de terapia biológica podemos dividirla en diversos grupos:

1. Inhibidores de la señal de transducción.

—Anti-EGFR.

—Inhibidores de la tirosin - quinasa.

—Inhibidores de RAS.

—Inhibidores de la farnesil-transferasa.

2. Bloqueantes o inhibidores de la protein quinasa C alfa (PKC α).

3. Actuaciones sobre la vía del eicosanoide y metabolismo del ácido araquidónico.

4. Retinoides sintéticos.

5. Inducción de la apoptosis.

6. Tratamiento con vacunas.

7. Terapia génica.

INHIBIDORES DE LA SEÑAL DE TRANSDUCCIÓN

Se han descrito diversos pasos en la transducción de la señal que recibe la célula ya sea a través de un estímulo o inhibición autocrina o paracrina (Fig. 1). Cualquiera de estos puntos puede ser el objetivo al que irán dirigidos los nuevos agentes biológicos. Las dianas más estudiadas son las siguientes:

TABLA II
ALTERACIONES MOLECULARES EN EL CÁNCER DE PULMÓN

<i>Alteraciones moleculares</i>	<i>CPCP (%)</i>	<i>CPCNP (%)</i>	<i>Agentes desarrollados</i>
Incidencia de la neoplasia	25	75	
Mutación de Ras	< 1	30	Inhibidores de farnesiltransferasa Oligonucleótidos antisentido Inhibidores de Raf Inhibidores de Mek 17-AAG
Amplificación de Myc	30	10	¿?
Expresión de EGFR	NR	40 – 80	Inhibidores de tirosinkinasa EGFR Anticuerpos anti EGFR
Sobre-expresión de c-erb-2	10	30	Trastuzumab Inhibidores de EGFR TK 17 AAG
Coexpresión de c-kit/SCFR	70	15	STI-157
Expresión de bcl-2	95	35	PS-341
Mutación de p53	75 – 100	50	PS-341 Flavopiridol
Deleción de Rb (proteína)	90	20	CCI-779 Flavopiridol
Inactivación de p16	< 1	70	CCI-779
Expresión de COX-2	NR	70	Inhibidores de COX
Deleción de 3p	90	50	¿?
Expresión de VEGFR	> 100 campos	NR	Anticuerpos monoclonales Inhibidores de RTK Inhibidores de farnesiltransferasa
Metaloproteinasas de la matriz	50	65	Inhibidores de la metaloproteína de la matriz
Neuropéptidos	90	NR	Anticuerpos

1. Proteínas tirosín-kinasas.
 - Receptores.
 - Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
 - Receptor del factor derivado de las plaquetas (PDGF).
 - Receptor del factor de crecimiento endotelial vasogénico.
 - Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.
 - Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.
 - No receptores.
2. Inhibidores de Ras.
3. Inhibidores de la farnesil transferasa.

Familia EGFR

El EGFR fue clonado por primera vez por Ulrich en 1984 y a partir de ese momento se ha transformado en uno de los principales objetivos de los agentes selectivos antineoplásicos (3).

Se han descrito varios fármacos dirigidos contra esta diana, así:

1. Anticuerpos anti-EGFR.
 - C225 o cetuximab (4).
 - ABX-EGF (5).
2. Anticuerpos anti-Her-2.
 - Trastuzumab (6).
 - Vacuna peptídica quimérica de células B (7).
3. Inhibidores de pequeño tamaño.

- ZD1839 o Iressa.
- CI-1033 (8).
- OSI-774 o Tarceva (9).

ZD 1839 o Iressa

Se trata del agente biológico más desarrollado en el tratamiento del CPCNP. Es un agente activo por vía oral que inhibe selectivamente la tirosín-kinasa del dominio interno del EGFR, induciendo un bloqueo en la señal de transducción, implicada en la proliferación y persistencia de las células neoplásicas y en otros procesos del huésped que favorecen el crecimiento tumoral (10) (Fig. 1).

Los estudios fase I demostraron una actividad tumoral que era dosis-dependiente, con toxicidad ligera, produciendo regresiones y estabilizaciones en CPCNP avanzado (11).

Asimismo, se ha estudiado en monoterapia en segunda línea de tratamiento de esta neoplasia, en lo que se denominó el estudio IDEAL. En este ensayo se comparó la actividad de una dosis de 250 mg frente a 500 mg diariamente, de forma indefinida, en pacientes con CPCNP que hubiesen recibido previamente una o dos regímenes de quimioterapia, conteniendo al menos una pauta cisplatino. Se incluyeron 210 pacientes en total observando una excelente tolerancia, apareciendo diarrea y *rash* cutáneo como únicos efectos secundarios relevantes. El índice de respuestas, índice de control de

la enfermedad (respuestas + estabilizaciones) y supervivencias libres de progresión fue similar con las dos dosis (18,4 y 19,0%) (54,4 y 51,4%) (2,8 y 2,7 meses). A partir de ese momento, se utilizó la dosis de 250 mg/día para su ulterior desarrollo clínico (12).

Los estudios INTACT 1 y 2 han sido dos estudios fase III, randomizados, que han intentado demostrar si existía alguna diferencia con la asociación de quimioterapia más Iressa frente a la quimioterapia sola. Tanto uno como otro han resultado negativos al no observarse ninguna ventaja en los pacientes que recibían el tratamiento citostático y el inhibidor de la tirosín-kinasa (13).

Esto no significa que deba desecharse a Iressa por inactivo en el CPCNP ya que con él se han observado excelentes respuestas y muy duraderas en pacientes con enfermedad avanzada y mal pronóstico de inicio. Probablemente, al ser uno de los primeros agentes biológicos investigado en el tratamiento del CPCNP, se ha incurrido en errores al intentar seguir una secuencia de investigación similar a la de los citostáticos clásicos, sin identificar de forma prospectiva si existe un grupo de pacientes en los que el beneficio pudiese ser más manifiesto. Podría ocurrir que la identificación prospectiva de los pacientes que sobre-expresen la tirosín-kinasa del EGFR permitiera seleccionar los pacientes que tuviesen una mejoría importante. Por otra parte, se están llevando a cabo estudios con Iressa como adyuvante en pacientes que han alcanzado una respuesta objetiva con tratamiento citostático en CPCNP metastásico, así como, en pacientes con enfermedad locorregional tratada con quimio y radioterapia para prolongar la ausencia de enfermedad.

La *Food and Drug Administration* ha permitido recientemente su registro para el tratamiento del CPCNP metastásico tras dos líneas de tratamiento, justificándolo en el beneficio observado en muchos pacientes, con una excelente tolerancia y la facilidad de administración por vía oral.

INHIBIDORES DE RAS Y DE LA FARNESIL-TRANSFERASA (FTI)

El oncogén RAS suele estar mutado en los CP, fundamentalmente en los adenocarcinomas. Por otra parte, sabemos que RAS para ser activo debe someterse a la acción de la farnesil-transferasa y unirse a la membrana celular, por lo que cualquier agente que inhibiese esta enzima podría ser útil para evitar el efecto patogénico de RAS (FTI) (14) (Fig. 1).

Otra proteína diferente a RAS que precisa también una farnesilación para actuar es Rho. Contra ésta se han utilizado los inhibidores de la geranylgeranyl-transferasa (GTI) que se han demostrado activos en cultivos celulares y estudios preclínicos. Asimismo, se han utilizado conjuntamente los GTI y los FTI observándose en ensayos iniciales un cierto sinergismo y un incremento de la toxicidad (15,16).

En líneas celulares se han estudiado los FTI comprobando una inhibición del crecimiento de los CP independientemente que RAS esté o no mutado. Estudios *in vivo* han producido una inhibición del crecimiento de los CP humanos xenógrafos en ratones atí-

micos, así como, evitar el desarrollo de CP en modelos con ratones (17).

Actualmente se encuentran en investigación clínica el R115777 y el SCH66336 o Lonafarnib, los dos activos por vía oral.

El R115777 se ha estudiado en varios fases I buscando el esquema, toxicidad y dosis apropiada para su desarrollo en estudios más avanzados. Se ha utilizado en esquemas diarios de forma mantenida, diarios durante 4 semanas cada 6 y diarios durante 2 semanas cada 3. Las toxicidades más frecuentes han sido la mielosupresión que fue la verdadera toxicidad limitante de dosis (TLD), neuropatía, diarrea y hepatotoxicidad (18). A diferencia del desarrollo con los citostáticos clásicos, con este agente se ha podido confirmar la inhibición de la farnesilación incluso por debajo de la máxima dosis tolerada. En los estudios fase I se han observado respuestas en CP y en cáncer de mama, lo que ha llevado a poner en marcha estudios con R115777 más quimioterapia, utilizando una dosis de 200 mg/día durante dos semanas, cada 3. Como agente quimioprotector también se está estudiando de forma comparativa frente a placebo en sujetos fumadores de más de 30 paquetes/año y atipia en la citología de esputo (19).

El Lonafarnib o SCH66336 lleva un desarrollo clínico más avanzado. En los estudios fase I se observaron respuestas mantenidas durante 12-63 semanas. También se llevó a cabo un estudio fase I en combinación con paclitaxel, en 22 pacientes entre los cuales había 11 carcinomas pulmonares no microcíticos (CPCNP), observándose 8 respuestas parciales en toda la serie y 5 entre los 11 CPCNP (20). Este estudio hizo que los mismos investigadores pusiesen en marcha una fase II de Lonafarnib y paclitaxel en CPCNP refractarios a una primera línea de quimioterapia. Entre 21 pacientes evaluables se alcanzó una respuesta parcial y 11 estabilizaciones (21). De forma conjunta entre los fase I y II se han tratado 31 CPCNP observándose 6 respuestas parciales y 13 estabilizaciones. La toxicidad más llamativa fue también la mielosupresión (TLD), diarrea, hepatotoxicidad, astenia y neuropatía. La dosis recomendada para el desarrollo y estudio clínico es de 100 mg/12 horas, por vía oral (20).

En la actualidad hay varios estudios fase III en marcha, en primera línea de tratamiento del CPCNP, comparativos, asociando paclitaxel, carboplatino y lonafarnib vs paclitaxel, carboplatino y placebo, así como, con la combinación quimioterápica de cisplatino y gemcitabina.

INHIBIDORES DE LA PROTEIN-KINASA C-ALFA

La protein-kinasa C - α (PKC α) actúa en la cascada de la transducción de señales de varios factores de crecimiento (Fig. 1). Existen varias isoformas de la PKC α con distintos cometidos, de ahí la dificultad para desarrollar inhibidores específicos de cada isoforma. Los fármacos en estudio que intentan inhibir la PKC α son:

1. Oligonucleótidos antisentido (ISIS 3521 o Affinitac).
2. Otras enzimas o proteínas.
3. Inhibidores de otras isoformas de PKC α .

de un agente bien tolerado, con actividad antitumoral preclínica demostrada. En los estudios clínicos, no se ha visto actividad en las fases I y II, en monoterapia en CPCNP.

Inhibidores de otras isoformas de la PKC α

El PKC 412 es un derivado de la estaurosporina que inhibe la PKC inducida por la activación de PKB/Akt induciendo un incremento de la apoptosis celular (Fig. 1).

En los estudios fase I se han utilizado dosis entre 12,5 y 300 mg/día. La toxicidad observada consiste en emesis, astenia, diarrea, reducción de la cifra de linfocitos y monocitos, sin existir mielosupresión grado 3 ó 4. Se han visto respuestas en algunas neoplasias.

ACTUACIONES SOBRE LA VÍA DEL EICOSANOIDE Y DEL METABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

En los cánceres epiteliales existe un incremento en el recambio de los fosfolípidos de su membrana que son metabolizados a ácido araquidónico mediante la fosfolipasa A2 (PLA 2). También, se ha podido ver en los CP, sobre todo en aquellos que tienen el RAS mutado, un incremento de la PLA 2 citoplasmática (28) (Fig. 2).

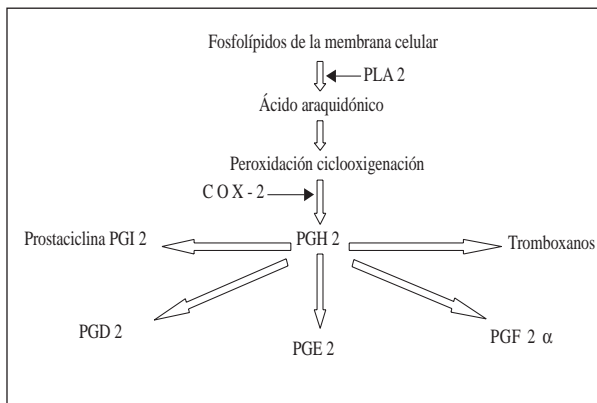


Fig. 2. Vía de metabolización del ácido araquidónico.

El incremento que se producirá en el ácido araquidónico deberá metabolizarse mediante la ciclooxigenasa-2 (COX-2) a la prostaglandina H2 y, a su vez, a otras prostaglandinas (PG) (D2, E2, F2 α , I2 y tromboxano).

Se ha podido constatar que en los CP humanos y de ratones existe un incremento del COX-2. Asimismo, se ha visto que esta enzima por sí sola puede inducir tumores en ratones transgénicos y que los niveles altos de COX-2 se asocian a un peor pronóstico del CP, por lo que aquélla sería teóricamente una excelente diana para el tratamiento del CP (29). También sabemos que los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son importantes inhibidores de COX-2 y dificultan la inducción de tumores en modelos animales.

Los AINEs inhiben el crecimiento del CP en cultivos celulares e *in vivo* en ratones atímicos, habiéndose demostrado un sinergismo entre los agentes anti-COX-2 y la quimioterapia (30).

El mecanismo de acción de los anti-COX-2 consiste en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y la reducción de los niveles del factor de crecimiento endotelial vasogénico (VEGF), además de varios efectos antiangiogénicos.

Algunos inhibidores de COX-2, como el celecoxib o el exisulind, están comercializados para otras indicaciones y, en la actualidad, están siendo estudiados en el tratamiento del CP. Hay un estudio fase II en marcha con carboplatino, paclitaxel y celecoxib, que está pendiente de los resultados (31).

También, dentro del metabolismo del ácido araquidónico, se han utilizado otros enzimas como objetivo molecular de nuevos agentes. La PGH 2 se metaboliza a prostaciclina (PGI 2) y PGE 2 a través de la PGI sintetasa (PGI 2 S) y PGE sintetasa (PGE 2 S), respectivamente (Fig. 3).

La actividad tanto de la PGE 2 S como de la PGE 2 están aumentadas en el CP (32). Se piensa que RAS podría promover la actividad de PGE 2 S y que PGE 2 podría tener una acción proliferativa y metastatizante. Asimismo, la actividad de PGI 2 S y PGI 2 está reducida en el CP. PGI 2 tendría propiedades antiproliferativas y antimetastatizantes y sería un objetivo preciso para los agentes con finalidades terapéuticas o preventivas del CP (33). Se ha demostrado que determinados análogos de las prostaciclina tienen actividad antitumoral en diversos modelos tumorales.

Keith y cols. crearon ratones transgénicos con sobreexpresión de PGI 2 S, observando que tenían una tasa elevada de PGI 2 en los pulmones. Cuando estos ratones se exponían a carcinógenos pulmonares desarrollaban menos cánceres pulmonares que otros ratones controles, no transgénicos, expuestos a los mismos estímulos.

La prostaciclina tiene una vida media muy corta y está comercializada para varias indicaciones trombóticas como la hipertensión pulmonar y la trombarteritis *obliterans*. En la actualidad disponemos de nuevos derivados orales, de mayor vida media, y están siendo evaluados por su papel quimiopreventivo en individuos con alto riesgo de desarrollar CP.

Los AINEs e inhibidores de COX-2 inducen apoptosis en las células de CP. Se ha estudiado con un metabolito del sulindac, el exisulind, cuyo mecanismo de acción con-

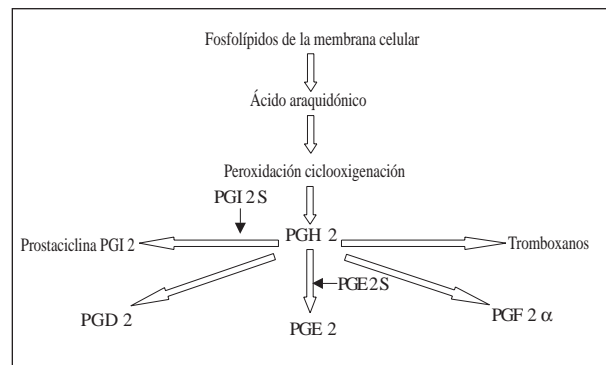


Fig. 3. Vía de metabolización del ácido araquidónico.

siste en favorecer la apoptosis, mediante la inducción de PDE 2, guanosin monofosfato cíclico y kinasas extracelulares (34). Varios experimentos *in vitro* con el exisulind han demostrado que inhibe el crecimiento de las células del CP, previene de la tumorigénesis pulmonar en modelos de ratón, inhibe el crecimiento de las células de CP en ratones y ratas atímicas, así como un cierto sinergismo con el docetaxel. En la actualidad, en clínica humana se está llevando a cabo un estudio fase II de exisulind y docetaxel en CPCNP en recaída (35).

El ácido araquidónico también es metabolizado a HETES y leucotrienos a través de la vía de las lipooxigenasas (LOX). Varios estudios han demostrado que podría haber una cierta descoordinación entre esta vía y la de COX, favoreciendo que algunos metabolitos tuvieran actividad antitumoral y otros promovieran el crecimiento y la metastatización del CP (36). Habría LOX procarcinógenas como LOX 5, LOX 8 y LOX 12, así como otras anticarcinógenas como 15-LOX-1 y 15-LOX-2.

RETINOIDES SINTÉTICOS

Los retinoides juegan un papel muy importante en el crecimiento, diferenciación, apoptosis y función inmune. En cultivos celulares se ha podido observar que tanto los retinoides naturales como los sintéticos inhiben el crecimiento celular, inducen la diferenciación celular y favorecen la apoptosis (37). Conocemos la existencia de dos familias de receptores retinoicos, los RAR (receptores del ácido retinoico) y los receptores de los retinoides X, cada uno con varios subtipos.

Se han estudiado, principalmente, dos tipos de retinoides, el ácido 13-cis retinoico o isotretionina y el bexaroteno o LGD 1069.

La isotretionina se une a RAR y se ha demostrado activo en la leucemia promielocítica. Con este agente se han realizado diversos estudios de quimioprevención en carcinomas epiteliales de cabeza y cuello, que han demostrado su actividad (38). Desafortunadamente, no se ha observado su eficacia en un estudio randomizado de quimioprevención de recaídas de CP completamente reseca (39).

El bexaroteno se une al receptor de los retinoides X. En un estudio fase I se probaron dosis entre 5 y 1.000 mg/m²/día, por vía oral, observando una TLD en forma de descamación, hepatopatía, leucopenia y diarrea. Aunque no produjo respuestas, si se pudieron ver estabilizaciones en 5 de 16 pacientes con CPCNP (40).

Khuri y cols. han realizado varios estudios fase I y II con el bexaroteno en CP. En uno combinaron el retinoide sintético con cisplatino y vinorelbina, en primera línea de tratamiento, alcanzando una dosis máxima tolerada de 400 mg/m²/día, con respuestas objetivas en el 25% de los pacientes, supervivencia mediana de 14 meses y el 28% de los pacientes vivos a los 2 años (41).

Se llevó a cabo un ensayo, precozmente cerrado por escaso reclutamiento, randomizado, como tratamiento de mantenimiento, comparando el bexaroteno a dosis de 300 mg/kg/día frente a 600 mg/kg/día y comparado con un brazo control. En los 52 pacientes incluidos en el estudio se pudo ver que el tiempo mediano hasta la progresión en el

grupo control fue de 52 días, frente a 82 días en los pacientes que recibían bajas dosis del retinoide y 128 días a los que les correspondió las altas dosis de bexaroteno. Las diferencias no alcanzan la significación estadística (42).

INDUCCIÓN DE LA APOPTOSIS

En cualquier tumor, la velocidad o rapidez de crecimiento va a depender de un mayor o menor desequilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular programada o apoptosis.

La apoptosis se va a controlar mediante dos mecanismos, uno de la superficie celular regulado a través de ligandos y receptores, y otro por medio de las mitocondrias y citocromo C.

Existen varios ligandos inductores de la apoptosis, como son:

1. Ligandos fas.
2. Ligando Apo-2 / Trail (en experimentación preclínica).

Ambos están sobre-expresados en el CP. La adición de estos ligandos conlleva un incremento de la apoptosis y, por tanto, una reducción del crecimiento tumoral en cultivos celulares (43).

Varios de estos ligandos tienen una considerable toxicidad *in vivo*, como el fas que produce una toxicidad hepática que le limita para su estudio en clínica humana (44).

Actualmente conocemos que determinados citostáticos utilizados en clínica humana, como los inhibidores de la topoisomerasa II (etopósido), producen una mayor secreción del ligando Apo-2 / Trail y se está estudiando la relevancia de este fenómeno (45).

TRATAMIENTO CON VACUNAS

El objetivo de las vacunas en el tratamiento del CP es el de incrementar la respuesta celular inmune y prolongar la supervivencia. Se han utilizado varios procedimientos de producción:

1. Modificar células de CP para incrementar la capacidad inmunogénica de sus antígenos (Ag), facilitando la respuesta inmune (con o sin administración de citoquinas y/o GM-CSF). Este procedimiento es el utilizado por *Cell Genesys*.
2. Administración de células tumorales alogénicas con GM-CSF.
3. Vacunas de Ag antiidiotipos administrados con adyuvantes inmunes (BEC-2).

Con células autólogas modificadas se han realizado varios estudios clínicos de inicio, uno en CPCNP avanzado con escasas respuestas y otro como tratamiento preventivo en los CPCNP reseca, observando un ligero incremento en el tiempo hasta la recaída (46).

Con vacunas antiidiotipo BEC-2 disponemos de un estudio fase II en CPCNP en remisión completa tras una quimioterapia previa, consiguiendo una supervivencia estadísticamente superior a los controles históricos (47). Actualmente hay un estudio aleatorizado, en marcha, que compara la administración de BEC-2 frente a obser-

vación en pacientes con carcinoma pulmonar microcítico en remisión completa tras el tratamiento quimioterápico de inducción.

TERAPIA GÉNICA

En casi todas las lesiones preneoplásicas y en la mayoría de los CP se produce una pérdida de la función de los genes supresores. Esto puede ser producido por diversos mecanismos:

1. Pérdida física de una porción del cromosoma.
2. Metilación de las regiones promotoras de los genes supresores.
3. Mutaciones.
4. Combinaciones de diversos mecanismos.

Los genes supresores que más frecuentemente están silenciados o alterados en el CP son: p53, p16, RAR β , FHIT, RASS F1, SEMA 3 A, SEMA 3 B, etc. El reconocimiento del papel de los genes supresores en la patogénesis del CP llevó a la realización de varios ensayos preclínicos y clínicos con terapia de reemplazamiento génica.

Los estudios preclínicos iniciales permitieron confirmar que p53 puede inhibir el crecimiento de las células cancerosas de pulmón en humanos con p53 mutado, utilizándose habitualmente como vectores los adenovirus y los retrovirus (48). Con posterioridad, se han realizado diversos ensayos con p53 vehiculizado con adenovirus inoculado directamente en el tumor por vía broncoscópica o aguja fina con control por TAC. Swisher y cols., del M.D. Anderson, obtuvieron un 8% de respuestas, concluyendo que este tratamiento era complejo pues precisaba la administración intratumoral y producía un bajo índice de respuestas (49). Kubba y cols., del *Eastern Cooperative Oncology Group*, trataron varios CPCNP avanzados mediante un lavado bronquioloalveolar, al menos, de un lóbulo,

observando también un índice bajo de respuestas (50).

Más recientes son los trabajos de investigación asociando terapia sustitutiva de p53, radioterapia, con o sin quimioterapia. Esta combinación esta basada en una teórica inhibición sinérgica del crecimiento tumoral en estudios preclínicos. Se han realizado dos estudios fase I/II, uno con p53 en adenovirus junto con cisplatino en CPCNP avanzado y otro de p53 en adenovirus asociado a radioterapia en CPCNP localmente avanzado, alcanzando en éste último un aumento del tiempo hasta la progresión en relación a controles históricos (51, 52).

Actualmente está realizándose un estudio fase III en CPCNP localmente avanzado comparando la combinación de cisplatino y radioterapia con un tratamiento experimental con terapia génica de p53, cisplatino y radioterapia.

Las principales complicaciones o dudas metodológicas de la terapia génica son:

1. Selección del gen óptimo.
2. Método de administración.
3. Método de inyección o inoculación.

Otros genes o vías de sustitución génica actualmente en estudio son: la terapia con p16 que puede ser útil en aquellos tumores con pérdida de p16 pero con función retinoblastoma (Rb) mantenida, la sustitución exógena de FHIT y la combinación, en un futuro, de distintas terapias génicas si se confirman las expectativas puestas de su uso en monoterapia (53).

CORRESPONDENCIA:

J. L. González Larriba
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n.
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Dy GK, Adjei AA. Novel targets for Lung Cancer Therapy: Part I. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2881-94.
2. Dy GK, Adjei AA. Novel targets for Lung Cancer Therapy: Part II. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3016-28.
3. Ulrich A, Coussens L, Hayflick JS, et al. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature* 1984; 309: 418-25.
4. Bos M, Mendelsohn J, Bowden C, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) chimeric monoclonal antibody C225 in patients with EGFR overexpressing tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 1381.
5. Yang XD, Jia XC, Corvolan JR, et al. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 38: 17-23.
6. Cox G, Vyberg M, Melgaard B, et al. Her-2 expression and gene amplification in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2001; 92: 480-3.
7. Naveen K, Dakappagari DB, Douglas PL, et al. Prevention of mammary tumors with a chimeric Her-2 B-cell epitope peptide vaccine. *Cancer Res* 2000; 60: 3782-9.
8. Shin DM, Nemunaitis J, Zinner RG, et al. A phase I clinical and biomarker study of CI-1033, a novel ErbB family receptor tyrosine kinase inhibitor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1519-28.
9. Perez-Soler R, Chachoua A, Huberman M, et al. A phase II trial of the epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor OSI-774 following platinum-based chemotherapy in patients with advanced, EGFR-expressing, non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 310a (abst. 1235).
10. Raben D, Helfrich BA, Chan D, et al. ZD1839, a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, alone and in combination with radiation and chemotherapy as a new therapeutic strategy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29 (Supl. 4): 37-46.
11. Kris MG, Azzoli CG, Miller VA. Epidermal Growth Factor Receptor Blockade: Targeted therapy for non-small-cell lung cancer. In: *ASCO. 2002 Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Alexandria, 2002. p. 693-701.*
12. Baselga J, Yano S, Giaccone G, et al. Initial results from a phase II trial of ZD1839 (IRESSA) as second- and third-line monotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL I). *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3780 (suppl, abstr.).
13. Giaccone G, Johnson DH, Manegold C, et al. A phase III clinical

- cal trial of ZD1839 ("Iressa") in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer (INTACT-1). *Ann Oncol* 2002; 13 (Supl. 5); abstr. 40.
14. Kohl NE, Mosser SD, de Solms SJ, et al. Selective inhibition of ras-dependent transformation by a farnesyltransferase inhibitor. *Science* 1993; 260: 1934-7.
 15. Sebt SM, Hamilton AD. Farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase I inhibitors and cancer therapy: Lessons from mechanism and bench-to-bedside translational studies. *Oncogene* 2000; 19: 6584-93.
 16. Lobell RB, Omer CA, Abrams MT, et al. Evaluation of farnesyl:protein transferase and geranylgeranyl:protein transferase inhibitor combinations in preclinical models. *Cancer Res* 2001; 61: 8758-68.
 17. Lantry LE, Zhang Z, Yao R, et al. Effect of farnesyl-transferase inhibitor FTI-276 on established lung adenomas from A/J mice induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Carcinogenesis* 2000; 21: 113-6.
 18. Zujewski J, Horak ID, Bol CJ, et al. Phase I and pharmacokinetic study of farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in advanced cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 927-41.
 19. Bunn Jr. PA. Novel targets agents for the treatment of Lung Cancer. In: ASCO. 2002 Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Alexandria, 2002. p. 683-92.
 20. Khuri FR, Glisson BS, Meyers ML, et al. Phase I study of farnesyl transferase inhibitor (FTI) SCH66336 with paclitaxel in solid tumours: dose findings, pharmacokinetics, efficacy/safety. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 205a (abstr.799).
 21. Kim ES, Glisson BS, Hong WK, et al. A phase I/II study of farnesyl transferase inhibitor (FTI) SCH66336 with paclitaxel in patients with solid tumors. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001; 42: 488 (abstr 2629).
 22. Dean N, McKay R, Miraglia L, et al. Inhibition of growth of human tumor cell lines in nude mice by an antisense oligonucleotide inhibitor of protein kinase C- α expression. *Cancer Res* 1996; 56: 3499-507.
 23. Yuen AR, Halsey J, Fisher GA, et al. Phase I study of an antisense oligonucleotide to protein kinase C- α (ISIS 3521/CGP 64128A) in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3357-63.
 24. Nemunaitis J, Holmlund JT, Kravak M, et al. Phase I evaluation of ISIS 3521, an antisense oligodeoxynucleotide to protein kinase C- α , in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3586-95.
 25. Yuen A, Halsey J, Fisher G, et al. Phase I/II trial of ISIS 3521, an antisense inhibitor of PKC- α , with carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 309a (abstr.1234).
 26. Coudert B, Anthony A, Fiedler W, et al. Phase II trial with ISIS 5132 in patients with small-cell (SCLC) and non-small-cell (NSCLC) lung cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Early Clinical Studies Group report. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2194-8.
 27. Propper DJ, McDonald AC, Man A, et al. Phase I and pharmacokinetic study of PKC412, an inhibitor of protein kinase C. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1485-92.
 28. Heasley LE, Thaler S, Nicks M, et al. Induction of cytosolic phospholipase A2 by oncogenic Ras in human non-small cell lung cancer. *J Biol Chem* 1997; 272: 14501-4.
 29. Khuri FR, Wu H, Lee JJ, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 861-7.
 30. Hida T, Kozaki K, Muramatsu H, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor induces apoptosis and enhances cytotoxicity of various anticancer agents in non-small cell lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2006-11.
 31. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2-inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60: 1306-11.
 32. Yoshimatsu K, Altorki NK, Golijanin D, et al. Inducible prostaglandin E synthase is overexpressed in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2669-74.
 33. Casibang M, Purdom S, Jakowlew S, et al. Prostaglandin E2 and vasoactive intestinal peptide increase vascular endothelial cell growth factor mRNA in lung cancer cells. *Lung Cancer* 2001; 31: 203-12.
 34. Rice PL, Goldberg RJ, Ray EC, et al. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation and induction of apoptosis by sulindac metabolites. *Cancer Res* 2001; 61: 1541-7.
 35. Bunn Jr. PA, Chan DC, Earle K, et al. Preclinical and clinical studies of docetaxel and exisulind in the treatment of human lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29 (Supl. 4): 87-94.
 36. Shureiqi I, Lippman S.M. Lipoxygenase modulation to reverse carcinogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 6307-12.
 37. Oridate N, Lotan D, Xu XC, et al. Differential induction of apoptosis by all-trans-retinoic acid and N-(4-hydroxyphenyl)retinamide in human head and neck squamous-cell carcinoma cell lines. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 855-63.
 38. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med* 1990; 323: 795-801.
 39. Lippman SM, Lee JJ, Karp DD, et al. Randomized phase III intergroup trial of isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 605-18.
 40. Rizvi N, Marshall JL, Dahut W, et al. A phase I study of LGD1069 in adults with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1658-64.
 41. Khuri FR, Rigas JR, Figlin RA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of oral bexarotene in combination with cisplatin and vinorelbine in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2626-37.
 42. Rizvi N, Hawkins MJ, Eisenberg PD, et al. Placebo-controlled trial of bexarotene (Targretin capsules, LGD1069), a retinoid X receptor (RXR) agonist, as maintenance therapy for patients treated with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2001; 2: 210-5.
 43. Kawaga S, He C, Gu J, et al. Antitumor activity and bystander effects of the tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) gene. *Cancer Res* 2001; 61: 3330-8.
 44. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: Signaling and modulation. *Science* 1998; 281: 1305-8.
 45. Gibson SB, Oyer R, Spalding AC, et al. Increased expression of death receptors 4 and 5 synergizes the apoptosis response to combined treatment with etoposide and TRAIL. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 205-12.
 46. Nemunaitis J, Serman D, Jablons D, et al. A phase I/II study of autologous GM-CSF gene-modified cancer vaccines in subjects with non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 255a (abstr 1019).
 47. Dickler M.N, Ragupathi G, Liu NX, et al. Immunogenicity of a fucosyl-GM1-keyhole limpet hemocyanin conjugate vaccine in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2773-9.
 48. Fujiwara T, Cai D.W, Georges R.N, et al. Therapeutic effect of a retroviral wild-type p53 expression vector in an orthotopic lung cancer model. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1458-62.
 49. Swisher SG, Roth JA, Nemunaitis J, et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 763-71.
 50. Kubba SM, Adak SM, Schiller J, et al. Phase I trial of adenovirus p53 in bronchioloalveolar cell lung carcinoma (BAC) administered by bronchioloalveolar lavage. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 487a (abstr 1904).
 51. Nemunaitis J, Swisher SG, Timmons T, et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in sequence with cisplatin to tumors of patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 609-22.
 52. Swisher SG, Roth JA, Komaki R, et al. A phase II trial of adenovirus mediated p53 gene transfer (RPR/INGN 201) in conjunction with radiation therapy in patients with localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 461a (abstr 1807).
 53. Grimison B, Langan TA, Sclafani RA. p16Ink4a tumor suppressor function in lung cancer cells involves cyclin-dependent kinase 2 inhibition by Cip/Kip protein redistribution. *Cell Growth Differ* 2000; 11: 507-15.