



Editorial

Estadificación y pronóstico molecular del cáncer de pulmón

Molecular Staging and Prognosis in Lung Cancer

Julio Sánchez de Cos Escuín

Sección de Neumología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

La expresión «estadificación molecular» se ha usado para referirse a la determinación de marcadores tumorales en el tejido linfático como indicador de la presencia de células neoplásicas. Es sabido que a menudo existen mínimos focos de células tumorales o micrometástasis (diámetro menor de 2 mm) que pueden escapar al examen histopatológico y que habitualmente solo son detectables mediante inmunohistoquímica. Recientemente, el desarrollo de técnicas, como las basadas en la reacción en cadena de polimerasa (*quantitative reverse-transcriptase-polymerase chain reaction* [qRT-PCR]), han permitido detectar, en mínimas piezas de tumor, marcadores tumorales y determinadas mutaciones o alteraciones epigenéticas (especialmente metilaciones) en el ADN de la muestra obtenida, que pueden ser de gran valor pronóstico^{1,2}. Además, los notables avances de análisis genético (técnicas de *microarrays*), que permiten analizar simultáneamente el grado de expresión de multitud de genes, han suscitado un gran interés en cuanto a su utilidad diagnóstica, pronóstica, predictiva y terapéutica en muchos tumores, entre ellos el cáncer del pulmón (CP)¹⁻⁸. Numerosos estudios han encontrado asociaciones entre ciertos perfiles o «firmas» de expresión genética, por un lado, y la existencia de micrometástasis en médula ósea⁹, recidiva temprana tras resección quirúrgica^{1-4,7,8} y supervivencia global o libre de enfermedad⁶⁻⁸, por otro.

La potencial utilidad práctica de estos marcadores es clara, pues, además del valor pronóstico *per se*, se espera que puedan ser de especial ayuda en la toma de decisiones terapéuticas. El examen de determinadas mutaciones únicas (EGFR, EML4-ALK, K-RAS, F-RAS), en pacientes con estadios avanzados, tradicionalmente candidatos a quimioterapia y/o radioterapia, es ya una realidad en la clínica, y su valor práctico es indudable, ya que se dispone de fármacos eficaces dirigidos contra esas alteraciones moleculares específicas de algunos tumores, consideradas como nuevas dianas terapéuticas (gefitinib, erlotinib, crizotinib, afatinib, etc.)¹⁰⁻¹³. La búsqueda de nuevas moléculas o dianas, de importancia crucial en el desarrollo de algunos tumores y susceptibles de bloquear mediante fármacos específicos, es un área de gran interés y, previsiblemente, contribuirá a mejorar paso a paso la supervivencia de subgrupos concretos de pacientes con CP. Sin embargo, estos comentarios se centrarán especialmente en otra

situación de gran importancia terapéutica y que todavía no ha alcanzado la suficiente madurez para su incorporación a la clínica. Nos referimos a las indicaciones, según perfil molecular, de la quimioterapia (QT) adyuvante en pacientes con CP completamente reseçados.

La QT adyuvante está recomendada actualmente en pacientes completamente reseçados en estadios II y III, pero no en el IA. Su utilidad en el estadio IB es discutida¹⁴. Sin embargo, es claro que su indicación indiscriminada (sin considerar los posibles rasgos biológico-moleculares del tumor) lleva a aplicar QT a pacientes que o bien pueden haber sido curados completamente tras la cirugía, o bien son portadores de micrometástasis insensibles a la pauta de QT aplicada. Por otro lado, tumores en estadio IA sometidos a resección completa, con elevado potencial metastático y con elevada probabilidad de recidiva, podrían beneficiarse de QT adyuvante. Por ello, la búsqueda de marcadores que nos ayuden a identificar con más exactitud los candidatos a dicha QT ha sido y sigue siendo un área de especial interés en el CP. Además de diversos factores clínicos (edad, género, tabaquismo, capacidad para realizar las actividades domésticas o laborales habituales o *performance status*, comorbilidad)¹⁵, anatómicos (tamaño tumoral, invasión de pleura, etc.)^{15,16} e histológicos (estirpe, grado de diferenciación)^{15,16} se ha estudiado una gran variedad de marcadores inmunohistoquímicos^{16,17}, con el intento de seleccionar a los tumores con mayor probabilidad de recidiva. Algunos de esos marcadores se han asociado con respuesta favorable a QT^{18,19}. En años recientes se han examinado, mediante técnica de *microarrays*, conjuntos de genes o «firmas genómicas» con esa finalidad^{1-8,20}. En un interesante estudio basado en una cohorte de pacientes que había participado en un amplio ensayo aleatorizado sobre QT adyuvante con cisplatino y vinorelbina, los autores pudieron analizar, mediante firma genómica, no sólo el valor pronóstico de la misma, sino también el valor predictivo de respuesta frente a dicha pauta concreta de QT. Sus resultados confirman un alto valor pronóstico en los pacientes sometidos a observación, y también una buena capacidad predictiva de respuesta en los que recibieron QT. Especialmente interesante fue el hallazgo de que la QT tuvo un efecto favorable frente a placebo en el grupo de alto riesgo de recidiva (riesgo según la firma genómica), y por el contrario, un efecto negativo sobre la supervivencia en el grupo de bajo riesgo²⁰. Este y otros trabajos requieren confirmación en nuevos estudios efectuados en cohortes de pacientes totalmente independientes, incluso geográficamente diferentes^{8,21}.

Correo electrónico: juli1949@separ.es

Lamentablemente, apenas hay similitud o superposición entre los genes que analizan diversos autores⁹, si bien se ha sugerido que, aun siendo diferentes, pueden formar parte de vías o rutas metabólicas similares²⁰. En un análisis crítico reciente de muchos de estos trabajos, Subramanian y Simon²² encuentran múltiples defectos metodológicos que dificultan la reproducción de los resultados por otros autores y concluyen que dichas firmas todavía no están adecuadamente validadas para su incorporación a la práctica clínica. Estos autores elaboran una amplia guía de recomendaciones a seguir en estos estudios, con vistas a establecer su posible utilidad práctica: además de una elevada transparencia y detalle en la presentación de los procedimientos de selección de genes y elaboración del modelo (que a menudo requiere el uso de pruebas estadísticas sofisticadas), los autores aconsejan comprobar que tales firmas genómicas demuestren un alto valor pronóstico, independiente de otros factores pronósticos estándar, analizando por separado cada uno de los estadíos TNM²². Pese a las aparentes dificultades, un objetivo muy similar ya se ha logrado en el cáncer de mama, con un conjunto de 73 genes (*Mamma Print*)²³ cuyo examen en laboratorio ha sido simplificado posteriormente²⁴ y aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). Otra firma similar (Oncotype DX) ha sido recomendada por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en un determinado subgrupo de pacientes con cáncer de mama con vistas a decidir sobre el uso o no de tratamiento adyuvante²⁵.

La potencia de estas nuevas técnicas de análisis genómico ha permitido acumular en poco tiempo una enorme cantidad de información, que está comenzando a transformarse en un conocimiento, todavía preliminar y fragmentario, de la fisiología de la célula neoplásica. Ésta, sumamente dinámica y cambiante, depende de una compleja red de interacciones, que a su vez dependen de la activación y/o supresión de determinadas vías o rutas metabólicas celulares. Estas vías componen el sustrato de ciertas funciones biológicas o capacidades específicas que adquiere, en sucesivas etapas, la célula neoplásica y que se han denominado las marcas o rasgos esenciales del cáncer (*Hallmarks of cancer*)²⁶: a) potencial de replicación ilimitada; b) capacidad para inducir angiogénesis; c) capacidad para evadir la apoptosis o muerte celular programada; d) mantenimiento indefinido de señales de proliferación; e) capacidad para eludir las señales supresoras del crecimiento, y f) capacidad para activar la invasión y la metástasis. Recientemente, Hanahan y Weinberg²⁶ han añadido otros dos nuevos rasgos: la reprogramación del metabolismo energético celular y la capacidad para evadir la destrucción por el sistema inmunológico.

En los últimos años se han publicado trabajos en los que se examina el valor de las firmas genéticas en biopsias bronquiales obtenidas mediante fibrobroncoscopia, o en muestras de ganglios hilio-mediastínicos mediante ecobroncoscopia²⁷. Incluso, se han podido examinar dichas firmas tumorales en muestras de sangre total²⁸. Sin embargo, la mayoría de los estudios de series grandes se han basado en el análisis de piezas quirúrgicas, tanto del tumor primario como de ganglios linfáticos^{1-9,20}. En cualquier caso, la traslación clínica de estos nuevos conocimientos requiere disponer de pruebas precisas, fiables, rápidas, adecuadamente estandarizadas y validadas y con una razonable relación coste-efectividad. Para alcanzar tales objetivos, en la actualidad parece imprescindible la colaboración multidisciplinar entre neumólogos, cirujanos torácicos, oncólogos, patólogos y otros especialistas de laboratorio que puedan trabajar sobre bases de datos multicéntricas, suficientemente amplias, que dispongan no sólo de muestras tumorales adecuadamente procesadas y conservadas, sino de una detallada información de los rasgos clínicos y de estadificación, así como del seguimiento estrecho y de la supervivencia de los pacientes incluidos.

Bibliografía

1. Brock MV, Hooker CM, Ota-Machida E, Han Y, Guo M, Ames S, et al. DNA methylation markers and early recurrence in stage I lung cancer. *N Eng J Med*. 2008;358:1118-28.
2. Benlloch S, Galbis-Caravajal JM, Alenda C, Peiro FM, Sanchez-Ronco M, Rodríguez-Paniagua JM, et al. Expression of molecular markers in mediastinal nodes from resected stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC): prognostic impact and potential role as markers of occult micrometastases. *Ann Oncol*. 2009;20:91-7.
3. Potti A, Mukherjee S, Petersen R, Dressman HK, Bild A, Koontz J, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early stage non-small cell lung cancer. *N Eng J Med*. 2006;355:570-80.
4. Chen HY, Yu S-L, Chen Ch-H, Chang G-Ch, Chen Ch-Y, Yuan A, et al. A five-gene signature and clinical outcome in non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med*. 2007;356:11-20.
5. Herbst RS, Lippman SM, editors. Molecular signatures of lung cancer – Toward personalized therapy. *N Eng J Med*. 2007;356:76-8.
6. Sun Z, Wigle DA, Yang P. Non-overlapping and non-cell-type-specific gene expression signatures predict lung cancer survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:877-83.
7. Roepman P, Jassam J, Smit EF, Muley T, Niklinski J, Van de Velde T, et al. An immune response enriched 72-gene prognostic profile for early stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:284-90.
8. Mitra R, Lee J, Jo J, Milani M, McClintick JN, Edenberg HJ, et al. Prediction of postoperative recurrence-free survival in non-small cell lung cancer by using an internationally validated gene expression model. *Clin Cancer Res*. 2011;17:2934-46.
9. Wraga M, Ruosaari S, Ejik PP, Kaifi JT, Hollmen J, Yekebas EF, et al. Genomic profiles associated with early micrometastasis in lung cancer: Relevance of 4q deletion. *Clin Cancer Res*. 2009;15:1566-74.
10. Kwak EL, Bang Y-J, Carmidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell lung cancer. *N Eng J Med*. 2010;363:1693-703.
11. Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez Soler R, Quintás Cardama A. Treatment of non-small cell lung cancer with Erlotinib or Gefitinib. *N Eng J Med*. 2011;364:947-55.
12. Tianhong Li. Patient selection in non-small cell lung cancer: Histologic versus molecular subtypes? *J Thorac Dis*. 2010;2:189-219.
13. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harbouring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29:2046-54.
14. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffey J, Entwisle J, Favre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010;65 Suppl III:1-27.
15. López Encuentra A, López Ríos F, Conde E, García luján R, Suárez Gauthier A, Mañes N, et al. Composite anatomical-clinical-molecular prognostic model in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2011;37:136-42.
16. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Aokage K, Nishimura M, et al. Long-term survival and risk factors for recurrence in stage I non-small cell lung cancer patients with tumors up to 3 cm in maximum dimension. *Chest*. 2010;138:357-62.
17. Dowlati A, Gray R, Sandler AB, Schiller JH, Johnson DH. Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without Bevacizumab. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1407-12.
18. Olausson KA, Dunant A, Fouret MS, Brambilla E, André F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Eng J Med*. 2006;355:989-91.
19. Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Eng J Med*. 2007;356:800-8.
20. Zhu Ch, Ding K, Strumpf D, Weir BA, Meyerson M, Pennell N, et al. Adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4417-24.
21. Xie J, Minna J, editors. Non-small-cell lung cancer m-RNA expression signature predicting response to adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28:4404-8.
22. Subramanian J, Simon R. Gene-expression-based prognostic signatures in lung cancer: ready for clinical use? *JNCI*. 2010;102:464-74.
23. Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AAM, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Eng J Med*. 2002;347:1999-2009.
24. Glas AM, Floore A, Delahaye LJM, Witteveen AT, Povert RCB, Bakx N, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics*. 2006;7:278.
25. McDermott U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the continuum of cancer care. *N Eng J Med*. 2011;364:340-50.
26. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-74.
27. Baty F, Facompré M, Kaiser S, Schumacher M, Pless M, Bubendorf L, et al. Gene profiling of clinical routine biopsies and prediction of survival in Non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:181-8.
28. Zander T, Hofmann A, Staratschek-Jox A, Classen S, Debey-Pascher S, Maisel D. Blood-based gene expression signatures in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17:1-8.