

Marcadores tumorales y cáncer de pulmón. ¿Qué hay de nuevo?

J. Sánchez de Cos Escuín^a y J. Hernández Hernández^b

^aSección de Neumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. España.

^bSección de Neumología. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. España.

Introducción

Desde la descripción del antígeno carcinoembrionario, en 1965, se han conocido y estudiado innumerables sustancias de potencial uso clínico como marcadores tumorales (MT). Con los avances en la biología del cáncer, la gran mayoría de las moléculas analizadas para este fin en el cáncer de pulmón (CP), como en otras neoplasias, son productos de la expresión de determinados oncogenes o genes supresores. La reciente aplicación de nuevas tecnologías de biología molecular, especialmente el uso de las micromatrices multigénicas (*microarrays*), nos ha permitido pasar en poco tiempo de analizar los patrones de expresión de 1 o 2 genes a detectar simultáneamente el grado de expresión de miles de genes a la vez. Al aplicar estos métodos al estudio del CP, se comprobó que el patrón de expresión de muchos de los genes relevantes en el desarrollo de la enfermedad es extraordinariamente complejo. No existe un patrón de expresión uniforme para una estirpe o subestirpe concreta de CP o, dicho de otro modo, no existe un único gen o una única combinación de genes que esté consistentemente sobreexpresado o subexpresado en un fenotipo particular de cáncer¹. Sin embargo, el procesamiento de esa ingente información mediante procedimientos estadísticos sofisticados (*clustering*) permite establecer subgrupos, según el perfil de expresión genética, que se correlacionan significativamente con la supervivencia. La perfección y el refinamiento de estas técnicas podrían contribuir a establecer nuevas clasificaciones del CP con relevancia pronóstica y terapéutica².

En el CP, a diferencia de otros tumores epiteliales, como el cáncer de mama, donde se aconseja el uso clínico de algunos MT (*BRCA1*, *BRCA2*, indicativos de predisposición a la enfermedad, u otros, como los receptores estrogénicos o el *HER2/neu*, de trascendencia pronóstica y terapéutica), ningún MT se ha mostrado lo suficientemente útil para que se emplee de modo sistemático y universal en la práctica cotidiana. Así, aunque en muchos hospitales se determinan habitualmente diversos MT séricos ante la sospecha de CP, las publica-

ciones que tratan sobre normas y recomendaciones relativas al manejo de esta enfermedad o no mencionan los MT o desaconsejan, por su escasa eficacia, su uso sistemático³⁻⁵. Por el contrario, en el ámbito de la investigación clínica y epidemiológica ha aumentado exponencialmente el número de trabajos sobre la posible utilidad de los MT.

Las aplicaciones más estudiadas de los MT durante estos últimos años, en relación con el CP, y que se analizarán en este artículo han sido: *a*) marcadores de susceptibilidad al CP, entre los que destaca el análisis de los polimorfismos de enzimas relacionadas con la activación o eliminación de carcinógenos; *b*) diagnóstico temprano, especialmente con el intento de detectar en el suero marcadores indicativos del proceso de carcinogénesis; *c*) pronóstico, a cuyo respecto hemos de recordar que, para que un marcador sea útil, debería añadir información a la que ya proporcionan otros parámetros que, como el grado TNM, el estado general del paciente u otras variables clínicas o analíticas, son imprescindibles para la toma de decisiones o bien son más sencillos o de menor coste. Por tanto, tal vez el valor pronóstico de un marcador o grupo de marcadores debería evaluarse en subgrupos muy concretos de pacientes en cuanto a estirpe y estadio (p. ej., adenocarcinomas con TNM grado I; epidermoides con TNM grado III, etc.), y *d*) predicción de la sensibilidad o resistencia del tumor frente a determinados fármacos, aspecto éste de evidente relevancia clínica y que está siendo objeto de intensa investigación en estos años.

Marcadores de susceptibilidad al cáncer de pulmón

Entre los fumadores activos un 10-15% acaba desarrollando un CP, como ocurre en una pequeña proporción de personas no fumadoras. Se ha comprobado también que los familiares directos de los enfermos diagnosticados de CP tienen un riesgo de presentar la enfermedad entre 2 y 6 veces mayor que quienes carecen del parentesco. Por ello, se piensa que existe una predisposición genética para el desarrollo del CP, que parece ser de carácter mendeliano codominante⁶. Podría estar implicado algún gen poco frecuente pero de alta penetrancia, aún no identificado, y probablemente otros de baja penetrancia pero más frecuentes. Se incluyen en

Correspondencia: Dr. J. Sánchez de Cos Escuín.
Isla de Hierro, 2, 3.º C. 10001 Cáceres. España.
Correo electrónico: jsd01cc@saludalia.com

este último grupo, sobre todo, los genes que modulan la respuesta del organismo frente a las sustancias cancerígenas (reparación de ADN, activación o inactivación de carcinógenos, fundamentalmente). Dichos genes presentan polimorfismos que dan lugar a alteraciones en la estructura, la función o las concentraciones de las diferentes enzimas que codifican. Así, ciertas variantes de las enzimas activadoras de carcinógenos (enzimas de fase I), la ausencia de algunas enzimas detoxificantes de carcinógenos (enzimas de fase II) y otros polimorfismos en genes reparadores de ADN se asociarían a un riesgo superior de presentar CP en las personas portadoras. Sin embargo, no siempre coinciden los resultados de los trabajos proyectados para evaluar esta relación debido, en buena medida, a la baja frecuencia de algunos polimorfismos en la población, su variación entre las distintas razas, las diferencias en el riesgo de CP asociadas al grado de exposición al tabaco, etc.⁶. En los últimos años se han publicado varios metaanálisis sobre estudios de casos y controles y grandes revisiones que, aun con ciertas limitaciones, nos dan una idea del peso que pueden tener estos factores genéticos.

Entre las enzimas de fase I, las más significativas son las derivadas de polimorfismos de los genes *CYP* (citocromo P450) relacionados con la activación de importantes procarcinógenos del humo del tabaco (aminas aromáticas, hidrocarburos, etc.). Se han estudiado diversas variables alélicas del *CYP*⁷, entre las que destacan *CYP1A1* y *CYP2D6*. Respecto a la primera se han publicado 2 metaanálisis: el de Houlston⁸, en el año 2000, donde se encuentran unas *odds ratio* de 1,27 y 1,62 para formas homocigotas de los polimorfismos *CYP1A1* MspI (m1) y *CYP1A1* Ile-Val (m2), respectivamente, pero sin alcanzar diferencia significativa (tabla I), y el publicado en 2003 por Vineis et al⁹ sobre el polimorfismo *CYP1A1* MspI (m1), cuya *odds ratio* llega a 2,36 dentro de un intervalo de confianza significativo (entre 1,16 y 4,81), pero sólo evaluando estudios realizados sobre población de raza caucásica, ya que en la asiática no se ha comprobado que el riesgo sea significativamente mayor. Con respecto a *CYP2D6* (metabolismo de debrisoquina), los 2 metaanálisis disponibles^{10,11} no muestran un incremento del riesgo de CP para los portadores (tabla I).

La glutatión S-transferasa (GST) es la más representativa de las enzimas detoxificantes de cancerígenos (enzimas de fase II), y tiene más de 20 isoenzimas (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, etc.). Conocemos un meta-

análisis de 1999 sobre el riesgo asociado a los polimorfismos del gen *GSTM1*¹² y otro de 2002, en el cual Benhamou et al¹³ confirman los resultados anteriores al comprobar un modesto aumento del riesgo de CP en las personas que carecen de la enzima *GSTM1* (*GSTM1 null*), con una *odds ratio* de 1,17 y un intervalo de confianza de 1,07-1,27 (tabla I). Nuevos estudios publicados a partir de 2002 de distintas isoenzimas y polimorfismos se mantienen en una línea de resultados similares, aunque otros parecen contradictorios¹⁴. La combinación de 2 o más polimorfismos genéticos pertenecientes a la misma o distintas familias de enzimas (fases I y II) incrementa, según algunos autores, el riesgo de presentar CP⁷. Otros trabajos realizados sobre diferentes genes activadores, detoxificadores o reparadores de ADN no han mostrado, hasta ahora, un incremento apreciable de presentar CP entre sus portadores⁶.

Debido a la capacidad que tiene la GST para inactivar ciertas sustancias, podría reducir la eficacia de algunos quimioterápicos. Además, diversos estudios han asociado varios genotipos de GST con patrones somáticos tumorales más agresivos (mutaciones de p53, *K-ras*, etc.). Por estos motivos, se investigan actualmente las implicaciones que pueden tener sus distintos polimorfismos sobre la elección de quimioterápicos y evaluación pronóstica de los pacientes¹⁵.

En definitiva, algunos polimorfismos genéticos podrían incrementar, de manera discreta, la posibilidad de experimentar CP, pero éste es un tema que debe seguir estudiándose y validándose.

Marcadores tumorales para el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón

Distintos avances (radiología, endoscopia) facilitan la detección de tumores de pequeño tamaño pero, aun en esta situación, la liberación y el establecimiento de metástasis pueden haberse producido. Resulta por tanto necesaria la identificación de MT que representen de forma específica, microscópicamente, pasos intermedios de la carcinogénesis. Con tal información podríamos obtener referencias útiles (puntos intermedios) para los ensayos sobre quimioprevención, identificar a los pacientes con altas posibilidades de desarrollar CP (población de riesgo) o apoyar la toma de decisiones ante nódulos hallados en la tomografía computarizada y llevar a cabo tratamientos en estadios realmente tempranos.

Diversas sustancias y modificaciones genéticas (tabla II) se están proponiendo como MT¹⁶⁻²¹, pero aún no parecen lo suficientemente sensibles y específicas para que se usen como método de diagnóstico temprano en el CP. Sabremos de su verdadero valor a medida que dispongamos de trabajos bien diseñados que logren validar resultados positivos a gran escala y avancemos en el conocimiento de la secuencia de cambios genéticos (mutaciones, deleciones, expresión de telomerasa, etc.) y epigenéticos que acaban desembocando en el CP^{16,17}. Hoy se piensa que el desarrollo de las técnicas de estudio simultáneo de múltiples genes (biochips o micromatrices multigénicas) para identificar selectivamente los expresados en las células tumorales¹⁷, junto con las nuevas técnicas de proteómica

TABLA I
Susceptibilidad al cáncer de pulmón. Metaanálisis de polimorfismos en genes *CYP* (citocromo P450) y *GST* (glutatión S-transferasa)

Autores, año	Gen	OR (IC del 95%)
Houlston ⁸ , 2000	<i>CYP1A1</i> (m1)	1,27 (0,9-1,77)
Houlston ⁸ , 2000	<i>CYP1A1</i> (m2)	1,62 (0,93-2,82)
Vineis et al ⁹ , 2003	<i>CYP1A1</i> (m1)	2,36 (1,16-4,81)
Christensen et al ¹⁰ , 1997	<i>CYP2D6</i>	0,95 (0,68-1,33)
Rostami Hodjegan et al ¹¹ , 1998	<i>CYP2D6</i>	0,69 (0,52-0,90)
Houlston ¹² , 1999	<i>GSTM1</i>	1,13 (1,04-1,25)
Benhamou et al ¹³ , 2002	<i>GSTM1</i>	1,17 (1,07-1,27)

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

TABLA II
Marcadores tumorales y cambios genéticos representativos que están siendo objeto de estudio para el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón

<p><i>Compuestos orgánicos volátiles</i> Anticuerpos monoclonales frente a antígenos específicos del cáncer de pulmón microcítico Deleción 3p (gen <i>FHIT</i>) Mutaciones: p53, <i>K-ras</i>, etc. ADN circulante ARN circulante ADN mitocondrial Ribonucleoproteína nuclear heterogénea (hnRNP) A2/B1 Factores de crecimiento: factor de crecimiento epidérmico (EGF), etc. Pérdidas de heterocigosidad: 3p, 9p, etc. Metilación de genes: p16, <i>RASSF1</i>, <i>O(6)-MGMT</i>, <i>RARβ</i>, H-cadherina, etc. Expresión de telomerasa Aneuploidía: 5p15, 7p12, 8q23, etc. Compuestos carcinógeno-ADN Inestabilidad de microsátélites</p>
--

que mejoran considerablemente la identificación y purificación de proteínas fundamentales en la carcinogénesis¹⁸⁻²², puede dar lugar a avances significativos en el diagnóstico temprano del CP.

Para llevar a cabo programas de detección entre la población de riesgo elevado necesitamos estudiar MT en muestras fáciles de obtener. En este sentido, el esputo (estudios de la ribonucleoproteína nuclear heterogénea, metilación, mutaciones, otros cambios genéticos) y, sobre todo, las muestras séricas son los más apropiados¹⁶. Se han identificado en suero de pacientes con cáncer de ovario algunos patrones proteicos (proteómica) con elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas, incluidos los tumores iniciales. Sobre el CP hay trabajos en marcha actualmente. Otro campo de estudio de gran interés es la evaluación del ADN circulante en sangre periférica, y en menor medida del ARN, detectables en estadios tumorales tempranos. Los trabajos disponibles actualmente cuentan, por lo general, con un limitado número de casos y controles y se centran en 5 aspectos fundamentales: *a*) medida del ADN total; *b*) grado de expresión de distintos genes; *c*) metilación de promotores en uno o varios genes; *d*) alteración de microsátélites, y *e*) mutaciones específicas¹⁹. En conjunto se han hallado alteraciones en ADN o ARN circulante desde un 25 hasta un 78% de los casos de CP y sólo entre el 0 y el 12% de los controles. Aunque existe una clara necesidad de validar y estandarizar los métodos de estudio, disponemos ya de algunos resultados esperanzadores. Sozzi et al²⁰, que determinaron la cantidad de ADN circulante en 100 pacientes con CP no microcítico y 100 controles, encontraron que la mediana de ADN era casi 8 veces mayor en los primeros que en los segundos. También observaron que con un valor de corte de 15 ng/ml la sensibilidad y especificidad del test eran del 78 y el 95%, respectivamente, y que valores superiores a 20 ng/ml se asociaban con un riesgo de presentar CP que era 85 veces superior al que tenían las personas con cifras menores o iguales a 4 ng/ml.

Marcadores tumorales en la evaluación del pronóstico

Disponemos de un creciente número de estudios que evalúan la capacidad pronóstica de múltiples marcadores moleculares —genes *K-ras*, *Bcl2*, *Her2/neu*, gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R), p53, Rb, p16, p27, ciclinas, cathepsina B, inhibidores tisulares de metaloproteinasas, telomerasa, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), detección sérica del fragmento 19 de citoqueratina (CYFRA 21-1), enolasa neuronal específica, etc.—. Desafortunadamente, las diferencias metodológicas entre dichos trabajos, la inclusión de un número relativamente bajo de enfermos, la insuficiente comparación de los factores recientemente descritos con los identificados en estudios previos y los resultados heterogéneos son la causa de que actualmente estos factores pronósticos sigan encuadrados en la categoría de “nuevos o prometedores”²³ y apenas estén tomándose en consideración en la evaluación pronóstica del paciente individual.

De hecho, no resulta fácil conocer el valor de cada marcador en concreto. En una completa revisión realizada al efecto sobre CP no microcíticos (CPNM) por Brundage et al²³, se indica que, a título ilustrativo y sin valor de “evidencia”, excluyendo la extensión anatómica tumoral, los asociados significativamente con la supervivencia fueron, con mayor frecuencia: marcadores de angiogénesis, estado de p21, CYFRA 21-1, estado de los organizadores nucleolares (Ag-NOR), estado de p185, estado de Ki-67, estado del VEGF y estado de p53. Realizando una búsqueda en MEDLINE sobre metaanálisis recientes de estos factores, hemos encontrado un mayor riesgo de fallecimiento, moderado pero estadísticamente significativo, sólo en las siguientes situaciones: elevada cantidad de microvasos en pieza tumoral (tasa de riesgo [TR]: 1,80-1,99)²⁴, VEGF positivo (TR: 1,48)²⁵, CYFRA 21-1 elevada (TR: 1,88)²⁶, sobreexpresión de C-erbB-2 (TR: 1,55)²⁷, que conduce a la acumulación de p185, y p53 anormal (TR: 1,44)²⁸. La mutación del oncogén *K-ras*, que da lugar al aumento de p21, se ha asociado también con una reducción de la supervivencia de los enfermos, pero los trabajos analizados resultaron excesivamente heterogéneos²⁹. Hemos de señalar que las conclusiones de los anteriores metaanálisis se refieren exclusivamente a pacientes diagnosticados de CPNM. Tan sólo los relativos a VEGF, p53 y C-erbB-2 recogieron trabajos sobre enfermos con CP microcítico, y concluyeron que los datos disponibles eran insuficientes para determinar su valor pronóstico en este tipo de tumor, que, lógicamente, sigue siendo objeto de estudio²¹.

Como ocurre en el campo del diagnóstico temprano, las nuevas técnicas de proteómica y análisis de múltiples genes pueden resultar de gran ayuda en la evaluación pronóstica del paciente²². Con esta perspectiva Endoh et al³⁰ han estudiado, en la pieza tumoral reseca de 85 enfermos de adenocarcinoma, el patrón de expresión de 44 genes, a partir de los cuales se identificó un grupo concreto de 8 genes asociados significativamente (estudio multivariante) con una menor supervivencia.

Este hecho, que condicionaba un riesgo de fallecimiento más de 5 veces superior, se validó posteriormente al confirmarse el resultado en otro grupo independiente de 21 pacientes.

Marcadores predictores de respuesta al tratamiento

Una de las características del cáncer, especialmente aplicable al CPNM, que plantea difíciles retos a la hora de abordar su tratamiento es la gran heterogeneidad, no sólo en cuanto a la expresión clínica, la velocidad de crecimiento o el potencial metastásico, sino en cuanto a su resistencia o sensibilidad a la medicación aplicada. La heterogeneidad se da no sólo entre tumores de igual estirpe en distintos pacientes, sino incluso en un mismo tumor de un mismo paciente, de modo que cuando se diagnostica, aun en estadio temprano, existe una gran diversidad de poblaciones celulares con características diferentes³¹. En la práctica, la tasa de respuestas objetivas en el CPNM, la mayoría remisiones parciales, se puede alcanzar hoy en el 30-40% de los casos y, aunque circunstancias clínicas como el estado general del paciente, la comorbilidad, etc. nos ayudan a seleccionar a los candidatos a recibir tratamiento con quimioterapia o radioterapia, es claro que todavía desconocemos en gran medida qué rasgos del tumor nos pueden precisar qué pacientes serán beneficiarios de tal o cual tratamiento.

Desde hace años se conoce la existencia de mecanismos celulares causantes de la resistencia a citostáticos, como la glucoproteína P, dependiente de la familia de genes de MDR (resistencia a múltiples fármacos), que expulsa los fármacos fuera de la célula mediante un sistema transportador dependiente del adenosintrifosfato³². También se han intentado analizar otros rasgos genéticos moleculares que permitan predecir la sensibilidad o resistencia a determinados agentes quimioterápicos de uso común en el CP. Monzó et al³³ secuenciaron el gen de la betatubulina, enzima que estimula la polimerización de microtúbulos y que sirve de blanco a la acción del paclitaxel, citostático de uso generalizado en el tratamiento del CPNM, y hallaron que la presencia de mu-

taciones en el gen se asociaba a falta de respuesta al fármaco, de modo que podría disponerse de un potente predictor de quimiorresistencia. Otros autores, sin embargo, no han podido detectar tales mutaciones en ninguno de los 83 CPNM resecaados y concluyen que deben de existir otros mecanismos alternativos de resistencia al paclitaxel³⁴ (tabla III).

Entre otros genes de probable importancia en la respuesta al tratamiento se encuentran los que controlan la capacidad de reparación del ADN. Así, la sobreexpresión del oncogén p53 se ha asociado a una pobre respuesta frente a la quimioterapia basada en cisplatino, en pacientes con enfermedad avanzada³⁵. El mismo significado adverso de p53 se observó también en una serie de pacientes con estadio III tratados con navelbina y radioterapia³⁶. En ambos estudios, el p53 mantuvo su asociación con mala respuesta en el contexto de análisis multivariante. Por otro lado, en trabajadores expuestos a cloruro de vinilo se ha observado que algunos polimorfismos comunes del gen *ERCC1* (gen de reparación-escisión, o *excision repair cross-complementing-1*) son causantes de la susceptibilidad al daño genético inducido por sustancias químicas³⁷. En el CPNM, la expresión del *ERCC1* parece implicar, por un lado, un buen pronóstico y, por otro, una probable resistencia al tratamiento con cisplatino; a su vez, aquellos con baja expresión tendrían peor pronóstico, pero mayor sensibilidad a dicho fármaco, lo que podría ser útil para seleccionar a pacientes candidatos a obtener mayores beneficios con tratamiento adyuvante^{38,39}.

Al igual que en el cáncer de mama, la amplificación o sobreexpresión del receptor de membrana HER-2/*neu*, o C-erb-2, se asocia en el CP a una conducta más agresiva y peor pronóstico: un estudio de pacientes sometidos a resección que analizaba factores predictores de supervivencia demostró que la sobreexpresión de este marcador mantenía un valor pronóstico independiente en un análisis multivariante que incluía el sexo, la estirpe, el estadio TNM y el tipo de cirugía⁴⁰; además, como se comentó más arriba, en un metaanálisis publicado en 2003 se demuestra el significado adverso de HER-2/*neu*²⁷. Frente a este receptor se ha elaborado un anti-

TABLA III
Marcadores predictores de respuesta al tratamiento en el cáncer de pulmón (CP)

Marcador	Su expresión se asocia a	Comentarios	Autores
Gen de MDR (glucoproteína P)	Resistencia a múltiples fármacos	Se han analizado fármacos que contrarrestan su efecto, aunque aún no se han extendido a la clínica	Bradshaw y Arci ³²
p-53	Resistencia a citostáticos (cisplatino, navelbina, etc.)	En algunos análisis multivariantes, se asoció a baja tasa de respuestas en casos de CPNM (estadios III y IV)	Gregorc et al ³⁵ y Brooks et al ³⁶
<i>ERCC1</i>	Resistencia a cisplatino	Se ha estudiado el significado de la sobreexpresión y de diversos polimorfismos en el gen	Lord et al ³⁸ y Rossell et al ³⁹
Mutación del gen de la betatubulina	Resistencia al paclitaxel	Otros estudios no han podido encontrar esa asociación	Monzó et al ³³ y Gómez et al ³⁴
HER-2/ <i>neu</i>	Resistencia al paclitaxel. Sensibilidad al trastuzumab	El trastuzumab, anticuerpo dirigido contra el receptor HER-2/ <i>neu</i> , parece más útil en los CP con muy elevada expresión de ese receptor	Selvagi et al ⁴⁰ , Langer et al ⁴¹ y Gatzemeier et al ⁴²
Mutación del gen del EGF-R	Sensibilidad al gefitinib	Menos del 10% de los CPNM tienen esa mutación, que parece conferir elevada sensibilidad al fármaco	Páez et al ⁴⁷ y Lynch et al ⁴⁸

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; EGF-R: receptor del factor de crecimiento epidérmico; *ERCC1*: *excision repair cross-complementing-1* (escisión-reparación de puentes de unión en el ADN); MDR: gen de resistencia a múltiples fármacos (su producto es la glucoproteína P).

cuerpo monoclonal humanizado, el trastuzumab, de eficacia probada en el cáncer de mama. Recientemente se ha estudiado su posible papel en el CPNM en 2 ensayos independientes, uno de ellos aleatorio^{41,42} (tabla III). Aunque ninguno observó ventaja en los tratados con la medicación de prueba, frente a controles históricos en uno y frente al grupo control en el estudio aleatorio, ambos realizaron *a posteriori* un análisis de subgrupos en función del grado de expresión de HER-2/*neu* y encontraron una tasa de respuestas mayor o una supervivencia más larga en los que presentaban el máximo nivel de sobreexpresión del marcador (HER-2/*neu* 3+). En un editorial de la revista en que se publicó uno de estos trabajos se hace hincapié en la necesidad de cuantificar de modo más preciso, mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa previa transcriptasa inversa, y no simplemente mediante inmunohistoquímica de la pieza tumoral, el grado de expresión del receptor. Asimismo, se aconseja seleccionar, de cara a ensayos fase III, sólo a los pacientes que tengan el más alto grado de sobreexpresión de HER-2/*neu* e, incluso, limitar aún más el tipo de posible candidato mediante la determinación de otros factores, como el factor 1 de crecimiento insulinoide, que puede contrarrestar el efecto del trastuzumab⁴³. Sin embargo, menos del 5% de los CPNM reunirían tales características, por lo que el papel de este fármaco inhibidor no parece claro por el momento⁴¹.

Predictores de la respuesta al gefitinib

Esta sustancia, pequeña molécula diseñada para inhibir al EGF-R, y recientemente aprobada en Estados Unidos para uso clínico de tercera línea en pacientes con CPNM, había suscitado grandes esperanzas por su comodidad (administración oral), buena tolerancia y algunas respuestas preliminares alentadoras observadas en los primeros estudios clínicos. Sin embargo, poco después se conocieron los resultados de 2 amplios ensayos aleatorios en los que dicho fármaco se asoció a pautas estándar de quimioterapia, sin que se obtuviera beneficio alguno^{44,45}. En varios análisis efectuados en series amplias de pacientes tratados se intentó detectar qué características (del paciente o del tumor) podrían ayudar a predecir una mayor probabilidad de obtener una respuesta favorable. Así, se observó que el sexo femenino, la ausencia de tabaquismo, la estirpe del adenocarcinoma y la presencia de rasgos de diferenciación bronquioloalveolar se asociaron a un porcentaje más elevado de respuestas⁴⁶. Por otro lado, ya en ensayos anteriores había sorprendido el hecho de que no hubiese una relación clara entre la sobreexpresión del EGF-R y una respuesta clínica favorable. Muy recientemente, en sendos trabajos publicados en *Science*⁴⁷ y *New England Journal of Medicine*⁴⁸ (tabla III), ambos con comentario editorial, se han comunicado hallazgos que permiten explicar esta aparente contradicción y cuál es la alteración molecular concreta que puede predecir fiablemente la respuesta al mencionado fármaco inhibidor. Los autores seleccionaron, entre los pacientes tratados con gefitinib, a: *a*) un grupo en que se había obtenido una indudable respuesta

objetiva favorable, con aumento del tiempo de supervivencia; *b*) otro grupo en que no hubo respuesta alguna, y *c*) un grupo de pacientes con CPNM aún no sometidos a tratamiento. Después procedieron a analizar en todos ellos, en el ADN extraído del tumor, la secuencia completa que codificaba la producción del EGF-R. De este modo encontraron, en 8 de los 9 pacientes que habían respondido al tratamiento, diversas mutaciones heterocigotas que se agrupaban justamente en la región que codifica para la zona del receptor catalíticamente activa, que es precisamente la zona donde se une el fármaco inhibidor. En los que no respondieron al tratamiento no encontraron tales mutaciones. Los autores postulan que esa mutación confiere una mayor estabilidad a la unión con el gefitinib, que tiene como consecuencia una ganancia de función, es decir, una sobreactivación de las cadenas metabólicas dependientes y, por tanto, una ventaja proliferativa con respecto a las células carentes de esa alteración. Aunque el número de pacientes examinados es pequeño, estos primeros datos hacen pensar en la alta probabilidad de conocer *a priori*, mediante la correspondiente determinación genotípica, si un paciente concreto será sensible o no al tratamiento con el fármaco. Lamentablemente, el análisis del tercer grupo, es decir, de los pacientes con CPNM no tratados, encontró que es muy pequeña (inferior al 10%) la proporción de pacientes con posible respuesta, es decir, de portadores de esas mutaciones. Por tanto, si se administra el gefitinib de forma indiscriminada a todo paciente con CPNM, como se hizo en los grandes ensayos aleatorios antes mencionados, que además asociaban quimioterapia, es fácil entender que el efecto beneficioso, circunscrito a una exigua minoría, queda diluido y oculto por la gran mayoría de pacientes que no responden. Entre los diversos grupos de pacientes estudiados, hubo una proporción más elevada de mutaciones entre las mujeres japonesas que en las norteamericanas, lo que apunta a la existencia de influencias étnicas en la diversa patogenia molecular del CP.

Si los hallazgos de estos últimos trabajos se confirman en estudios prospectivos, éste sería sin duda un paso importante en el proceso de incorporación a la clínica del CP de la farmacogenómica y, por tanto, de la aplicación de tratamientos adaptados a las circunstancias genotípicas de cada tumor o tratamientos "a la medida".

BIBLIOGRAFÍA

- Ross JA, Rosen GD. The molecular biology of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:265-9.
- Beer DG, Kardias SLR, Huang CC, Giordano TJ, Levin AM, Missek DE, et al. Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma. *Nature Medicine* 2002;8:816-24.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-2.
- Pfister DG, Jonson DH, Azzoli CHG, Sause W, Smith TH, Baker SH, et al. American Society of Clinical Oncology. Treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53.
- Rivera P, Dettnerbeck F, Mehta AC. Diagnosis of lung cancer. The guidelines. *Chest* 2003;123:129S-36S.
- Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest* 2004; 125(Suppl):86-9.

7. Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrov K. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000;9:3-28.
8. Houlston RS. CYP1A1 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Pharmacogenetics* 2000;10:105-14.
9. Vineis P, Veglia F, Benhamou S, Butkiewicz D, Cascorbi I, Clapper ML, et al. CYP1A1 T3801 C polymorphisms and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls. *Int J Cancer* 2003;104:650-7.
10. Christensen PM, Gotzsche PC, Brosen K. The sparteine/debrisoquine (CYP2D6) oxidation polymorphism and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:389-93.
11. Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Woods HF, Tucker GT. Meta-analysis of studies of the CYP2D6 polymorphism in relation to lung cancer and Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 1998;8:227-38.
12. Houlston RS. Glutathione S-transferase M1 status and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8: 675-82.
13. Benhamou S, Lee WJ, Alexandrie AK, Boffetta P, Bouchardy C, Butkiewicz D, et al. Meta and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2002;23:1343-50.
14. Sorensen M, Autrup H, Tjonneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. Glutathione s-transferase T1 null-genotype is associated with an increased risk of lung cancer. *Int J Cancer* 2004;110:219-24.
15. Sweeney C, Nazar-Stewart V, Stapleton PL, Eaton DL, Vaughan TL. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms and survival among lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:527-33.
16. Brambilla C, Fievet F, Jeanmart F, De Fraipont S, Lantuejoul V, Frappat G, et al. Early detection of lung cancer: role of biomarkers. *Eur Respir J* 2003;21(Suppl 39):36-44.
17. Kaminsky N, Krupsky M. Gene expression patterns, prognostic and diagnostic markers and lung cancer biology. *Chest* 2004;125 (Suppl):111-5.
18. Hirsch FR, Bunn PA, Dimitrovsky E, Field JK, Franklin RE, Grenberg HH, et al. IV international conference on prevention and early detection of lung cancer, Reykjavik, Iceland, august 9-12, 2001. *Lung Cancer* 2002;37:325-44.
19. Bunn PA. Early detection of lung cancer using serum RNA or DNA markers: ready for "prime time" or for validation? *J Clin Oncol* 2003;21:3891-3.
20. Sozzi G, Conte D, Leon ME, Cirincione R, Roz L, Ratcliffe C, et al. Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer *J Clin Oncol* 2003;21:3902-8.
21. Taneja TK, Sharma S. Markers of small cell lung cancer. *World J Surg Oncol* 2004;5:10. Disponible en: <http://www.wjso.com/content/2/1/10>
22. Meyerson M, Franklin WA, Kelley MJ. Molecular classification and molecular genetics of human lung cancers. *Semin Oncol* 2004; 31(Suppl 1):4-19.
23. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002;122: 1037-57.
24. Meert AP, Paesmans M, Martin B, Delmotte P, Berghmans T, Verdebout JM, et al. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2002;87:694-701.
25. Delmotte P, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, Meert AP, et al. VEGF and survival of patients with lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Rev Mal Respir* 2002;19:577-84.
26. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daures JP, Barlesi F, Buccheri G, et al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004;90:2097-105.
27. Meert AP, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, Verdebout JM, et al. The role of HER-2/*neu* expression on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature. *Br J Cancer* 2003;89:959-65.
28. Steels E, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lemaitre M, Mascaux C, et al. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Eur Respir J* 2001;18:705-19.
29. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. *K-ras* oncogene mutation as a prognostic marker in non-small cell lung cancer: a combined analysis of 881 cases. *Carcinogenesis* 1999;20:1507-10.
30. Endoh H, Tomida S, Yatabe Y, Konishi H, Osada H, Tajima K, et al. Prognostic model of pulmonary adenocarcinoma by expression profiling of eight genes as determined by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Oncol* 2004; 22:811-9.
31. Frei E. Patobiología del cáncer. En: Rubenstein E, Federman DD, editores. *Oncología*. Madrid: Editora Científica Médico Latinoamericana, 1987; p. 29-51.
32. Bradshaw D, Arceci J. Clinical relevance of transmembrane drug efflux as a mechanism of multidrug resistance. *J Clin Oncol* 1998;16:3674-90.
33. Monzó M, Rossell R, Sánchez JJ, Lee JS, O'Brate A, González-Larriba JL, et al. Paclitaxel resistance in non-small cell lung cancer associated with beta-tubulin gene mutations. *J Clin Oncol* 1999;17:1786-93.
34. Gómez Román JJ, Cifrián Martínez J, Fernández Rozas S, Mons Lera R, Sanpedro JR, Fernández Luna JL, et al. Ausencia de mutaciones del gen de la beta tubulina en carcinomas pulmonares no microcíticos. *Arch Bronconeumol* 2003;39(Supl 2):1-160.
35. Gregorc V, Ludovini V, Pistola L, Darwish S, Floriani I, Belleza G, et al. Relevance of p-53, bcl-2 and Rb expression on resistance to cisplatin-based chemotherapy in advanced non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;39:41-8.
36. Brooks KR, To K, Joshi MB, Conlon DH, Herndon JE, D'Amico J. Measurements of chemoresistance markers in patients with stage III non small cell lung cancer: a novel approach for patient selection. *Ann Thorac Surg* 2003;76:187-93.
37. Yangliang L, Marie-Jeanne M, Andrew R, Paul W. A common polymorphism in XRCC1 as a biomarker of susceptibility for chemically induced genetic damage. *Biomarkers* 2003;8:408-15.
38. Lord R, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Can Res* 2002;8:2286-91.
39. Rossell R, Taron M, Ariza A, Barnadas A, Mate JL, Reguart N, et al. Molecular predictors of response to chemotherapy in lung cancer. *Semin Oncol* 2004;31(Suppl 1):20-7.
40. Selvagi G, Scagliotti GV, Torri V, Novello S, Leonardo E, Cappia S, et al. HER-2/*neu* overexpression in patients with radically resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2002;94:2669-74.
41. Langer CJ, Stephenson P, Thor A, Vangel M, Jonson DH. Trastuzumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: is there a role? Focus on Eastern cooperative oncology group study 2598. *J Clin Oncol* 2004;22:1180-7.
42. Gatzemeier U, Groth G, Butts C, Van Zandwijk N, Shepherd F, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER-2 positive non small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004;15:19-27.
43. Rosell R. Toward customized trastuzumab in HER-2/*neu* overexpressing non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1171-3.
44. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial INTACT-1. *J Clin Oncol* 2004;22:778-85.
45. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22: 785-94.
46. Miller VA, Kris MG, Shah N, Patel J, Azzoli CH, Gómez J, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1103-9.
47. Páez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response in gefitinib therapy. Disponible en: <http://www.sciencexpress.org/29april2004>
48. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavata S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to Gefitinib. *N Eng J Med* 2004;350:2129-39.