

EPOC y cáncer de pulmón

Esther Barreiro

Unidad de Investigación en Músculo y Aparato Respiratorio (URMAR).
Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM)-Hospital del Mar.
Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).
Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (CEXS). Universidad Pompeu Fabra.
Parque de Investigación Biomédica de Barcelona (PRBB). Barcelona. España.

En nuestro medio se estima que la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) oscila entorno al 9-10% de la población general¹, y en individuos mayores de 65 años dicha prevalencia aún sería mayor. La EPOC se caracteriza por la presencia de una obstrucción progresiva al flujo aéreo que no es completamente reversible, asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones y las vías aéreas a partículas nocivas y gases, siendo el tabaquismo la causa más frecuente. De hecho, se ha documentado que el cese del hábito tabáquico y la oxigenoterapia aumentan la supervivencia de los pacientes con EPOC^{2,3}. También se sabe que los efectos beneficiosos del abandono del hábito tabáquico incluyen, además, la disminución del número de muertes por enfermedad cardiovascular asociada a la EPOC, así como la incidencia de cáncer de pulmón en estos pacientes², que es 2-5 veces superior a la de los fumadores sin dicha enfermedad. En este sentido, se ha establecido que la EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón^{4,6}. Recientemente también se ha visto que la EPOC y el cáncer pulmonar son las entidades que en mayor medida contribuyen al número de muertes atribuibles al tabaco⁷.

La presencia de comorbilidad asociada a la EPOC es en estos momentos objeto de numerosas investigaciones biomédicas, dado su elevado impacto en la mortalidad de la EPOC. La definición clásica de comorbilidad, que hace referencia a la coexistencia de otra enfermedad con la enfermedad primaria objeto de estudio, ha caído en desuso y es ciertamente cuestionable, ya que, en el caso concreto de la EPOC, la aparición de ciertas comorbilidades puede ser una consecuencia más de la propia EPOC. Tal es el caso del cáncer de pulmón, las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis. A partir de la publicación de varios estudios cuyo objetivo principal era analizar las causas de muerte de diversas cohortes de pacientes con EPOC en distintos estadios de

la enfermedad, se ha podido concluir que el cáncer de pulmón y las enfermedades cardiovasculares constituyen las causas de muerte más frecuentes en los pacientes con enfermedad leve o moderada, mientras que la insuficiencia respiratoria es la causa más frecuente en aquéllos con enfermedad avanzada⁸.

Como ya se ha mencionado, la EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer broncogénico^{4,6}. Diversos estudios han constituido la base para tal afirmación. Por ejemplo, se ha descrito que la incidencia de cáncer de pulmón es entre 2 y 5 veces superior en los pacientes fumadores con bronquitis crónica o enfisema, comparados con una población de fumadores sin EPOC⁹⁻¹¹. Por otro lado, se ha mostrado también la existencia de una relación inversa entre el grado de obstrucción de la vía aérea y el riesgo de desarrollar cáncer broncogénico¹⁰. Los mecanismos por los cuales la EPOC induce un aumento del riesgo de aparición de una neoplasia apenas se conocen, si bien se acepta que la inflamación crónica probablemente desempeña un papel clave en la patogénesis del cáncer de pulmón en los pacientes con EPOC. En este sentido, diversas enfermedades inflamatorias crónicas en otros órganos constituyen un buen sustrato patológico para el desarrollo posterior de neoplasias relacionadas, como la pancreatitis crónica y la neoplasia de páncreas, el esófago de Barrett y el cáncer esofágico, la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer de colon, entre otras.

Estudios experimentales han puesto de manifiesto que el humo de los cigarrillos aumenta la expresión de ciertas citocinas inflamatorias, que a su vez, mediante la inducción de la enzima ciclooxigenasa-2, promueven la respuesta inflamatoria en los linfocitos, lo que da lugar a la producción de más citocinas, como las interleucinas-6, 8 y 10, entre otras^{12,13}. Algunas de estas citocinas pueden inhibir la apoptosis, interferir en los mecanismos de reparación celular y promover la angiogénesis. Todo esto conduce a pensar que la inflamación crónica es probablemente clave en la amplificación del proceso de mutagénesis inicial y en la facilitación del crecimiento tumoral (creación de un ambiente proangiogénico) y metástasis. Por otro lado, también se ha implicado a estas citocinas en la progresión de la EPOC y en el desarrollo de sus efectos sistémicos, tales como la dis-

Correspondencia: Dra. E. Barreiro.
URMAR. IMIM-Hospital del Mar. PRBB.
Dr. Aiguader, 88. 08003. Barcelona. España.
Correo electrónico: ebarreiro@imim.es

Recibido: 20-8-2007; aceptado para su publicación: 18-9-2007.

función muscular y la pérdida de peso que experimentan algunos de estos pacientes. Es interesante destacar que la inflamación crónica de las vías aéreas persiste incluso años después del cese del hábito tabáquico, y es probablemente el mecanismo fisiopatológico que explicaría el elevado riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, aun años después de abandonar el hábito de fumar.

Otra citocina o factor de crecimiento indispensable para el crecimiento tumoral es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Se trata de uno de los más potentes reguladores que intervienen en el proceso de angiogénesis, junto con las angiopoyetinas y las efirinas. Diversos factores como la hipoxia, otros factores de crecimiento —factor de crecimiento epidermoide, factor transformador de crecimiento tipo beta y factor de crecimiento insulinoide— y diversas citocinas regulan la expresión de VEGF en los tejidos. Cabe destacar la inducción de dicho factor a través de su unión con el factor inducible por hipoxia en un sitio específico localizado en la región promotora del propio VEGF. Diversos estudios realizados en pacientes con EPOC han mostrado que los valores de VEGF estaban aumentados en el árbol bronquial, los macrófagos alveolares y las células musculares lisas de la vía aérea¹⁴. Por otro lado, en pacientes con cáncer de pulmón los valores de VEGF también estaban elevados en la sangre y además se correlacionaron con una peor supervivencia¹⁴. De hecho, se ha establecido que este factor podría utilizarse como un buen indicador del poder angiogénico de un tumor, así como de su agresividad biológica¹⁵. Por otro lado, también se ha visto un aumento de los valores de los receptores de VEGF en las células cancerosas de pacientes con cáncer broncogénico¹⁶.

Otro de los mecanismos potencialmente implicados en el desarrollo de cáncer de pulmón en pacientes con EPOC sería el aumento, tanto bronquial y sistémico como muscular, de estrés oxidativo y nitrosativo, fenómeno característico de dichos pacientes^{17,18}. Además, el consumo de cigarrillos, en sus fases gaseosa y sólida, conlleva per se un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERO y ERN, respectivamente), así como una activación de células inflamatorias (leucocitos), que a su vez contribuirán al incremento, tanto local como sistémico, de los valores de oxidantes. El exceso de producción de oxidantes no neutralizado por los sistemas antioxidantes tisulares (estrés oxidativo y nitrosativo) inducirá modificaciones estructurales y funcionales en otras estructuras de la célula, como los lípidos, las proteínas y el ADN, lo que repercutirá negativamente en todas las cascadas de señalización y vías metabólicas dependientes ellas. Las proteínas constituyen una de las moléculas diana de la acción del exceso de oxidantes en los tejidos. En la sangre de pacientes con cáncer de pulmón se ha descrito un aumento de estrés oxidativo y nitrosativo, así como la presencia de proteínas modificadas por las ERO y ERN, tales como el fibrinógeno, la transferrina, el plasminógeno y la ceruloplasmina²¹. En otro estudio más reciente se demostró un aumento de estrés nitrosativo (inmunohistoquímica) en la zona tumoral respecto de la zona circundante sin afectación tumoral en pacientes sin

EPOC²². En el mismo trabajo se procedió a la identificación (proteómica) de las proteínas modificadas por un exceso de ERN en la zona tumoral, que resultaron ser proteínas antioxidantes, enzimas del metabolismo de la glucosa y lípidos, proteínas implicadas en la apoptosis y proteínas estructurales, entre las más destacadas²². Los autores concluyeron que las especies oxidantes derivadas del óxido nítrico probablemente desempeñan un papel preponderante en la patogénesis del cáncer de pulmón²². Sin embargo, queda todavía por demostrar si los oxidantes derivados del oxígeno, las ERO, estarían directamente implicados en la patogénesis del cáncer de pulmón en los pacientes con EPOC. Además, habría que determinar en estos pacientes los tipos de proteínas modificadas por las ERO y cuantificar su pérdida de funcionalidad (significado biológico), así como las modificaciones inducidas en el ADN, de suma importancia, por sus posibles implicaciones en el proceso de mutagénesis hacia el desarrollo de la neoplasia.

Un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo del cáncer de pulmón en los pacientes con EPOC leve o moderada es fundamental para conseguir una mejora en su calidad de vida y supervivencia. La identificación precisa de dichos mecanismos permitirá el diseño de futuras estrategias terapéuticas, de administración local y/o sistémica, para los afectados de EPOC, tratamientos que eventualmente podrían prevenir o retrasar la aparición del cáncer broncopulmonar en dichos pacientes. Con este editorial se ha pretendido dar a conocer una situación clínica de alta relevancia por su impacto directo sobre los pacientes con EPOC, en principio portadores de una enfermedad no necesariamente avanzada, que ven mermadas su calidad de vida y supervivencia ante el diagnóstico de un cáncer de pulmón. También se pretende estimular y fomentar el diseño de estudios adecuadamente planteados, que permitan ahondar en los mecanismos potencialmente involucrados en la carcinogénesis de las células bronquiales y pulmonares de los pacientes con EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
- 2 Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:233-9.
- 3 Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*. 1997;52:674-9.
- 4 Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med*. 1986;105:503-7.
- 5 Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol*. 1990;132:265-74.
- 6 Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Marcus EB, Buist AS. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:307-11.

7. Baliunas D, Patra J, Rehm J, Popova S, Kaiserman M, Taylor B. Smoking-attributable mortality and expected years of life lost in Canada 2002: conclusions for prevention and policy. *Chronic Dis Can.* 2007;27:154-62.
8. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28:1245-57.
9. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol.* 1999;149:13-20.
10. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med.* 2003;163:1475-80.
11. Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax.* 2004;59:679-81.
12. O'Byrne KJ, Dalgleish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer.* 2001;85:473-83.
13. Chiarugi V, Magnelli L, Gallo O. Cox-2, iNOS and p53 as play-makers of tumor angiogenesis [revisión]. *Int J Mol Med.* 1998; 2:715-9.
14. Papaioannou AI, Kostikas K, Kollia P, Gourgoulialis KI. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? [revisión]. *Respir Res.* 2006;7:128.
15. Ilhan N, Ilhan N, Deveci F. Functional significance of vascular endothelial growth factor and its receptor (receptor-1) in various lung cancer types. *Clin Biochem.* 2004;37:840-5.
16. Ludovini V, Gregorc V, Pistola L, Mihaylova Z, Floriani I, Darwish S, et al. Vascular endothelial growth factor, p53, Rb, Bcl-2 expression and response to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2004;46:77-85.
17. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:258-66.
18. Barreiro E, Gea J, Corominas JM, Hussain SN. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29:771-8.
19. Barreiro E, Gea J, Matar G, Hussain SN. Expression and carbonylation of creatine kinase in the quadriceps femoris muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33:636-42.
20. Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain SN, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1116-24.
21. Pignatelli B, Li CQ, Boffetta P, Chen Q, Ahrens W, Nyberg F, et al. Nitrated and oxidized plasma proteins in smokers and lung cancer patients. *Cancer Res.* 2001;61:778-84.
22. Masri FA, Comhair SA, Koeck T, Xu W, Janocha A, Ghosh S, et al. Abnormalities in nitric oxide and its derivatives in lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:597-605.