

EPIDEMIOLOGÍA. ETIOPATOGENIA Y BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

Dolores Álvaro Álvarez, Teresa Bilbao-Goyoaga Arenas, Natividad Quílez Ruiz-Rico

EPIDEMIOLOGÍA. ETIOPATOGENIA. FACTORES BIOLÓGICOS INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa neoplásica de muerte en el mundo y una de las enfermedades de origen respiratorio que causa más mortalidad. Se prevé un incremento de la tendencia del CP hasta el 2030, de ahí la importancia de la intensificación de las medidas de control del tabaquismo, principal factor de riesgo. Aunque en las últimas décadas se observan algunas variaciones en la epidemiología del cáncer, como la distribución por sexo, edad y estirpe histológica, otros aspectos, como la presentación clínica, actitud terapéutica, riesgos quirúrgicos, tiempos de espera y supervivencia global han mejorado mínimamente, a pesar de los continuos avances con técnicas diagnósticas más precisas, nuevos protocolos de tratamiento y conocimientos en la biología del tumor.

La tasa de supervivencia global a los cinco años para el carcinoma no microcítico es del 13-14%, ello es debido a que se diagnostica en fase avanzada. Si se diagnostica en fase temprana, la supervivencia global oscila entre el 50 y 70%, pero tan sólo el 15% de los pacientes se diagnostica en esta fase. El carcinoma indiferenciado de célula pequeña es el de peor pronóstico, con una supervivencia a los cinco años del 4,5%.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón (CP) es el cáncer más común en el mundo desde hace varias décadas y, en el momento actual, ocupa la segunda causa de muerte en los países desarrollados y en algunos en vías de desarrollo, después

de las enfermedades vasculares, que siguen ocupando el primer lugar, siendo la primera causa neoplásica de muerte en el mundo. Se estima que en el 2008 hubo 1,61 millones de nuevos casos de CP, representando el 12,7% de todos los nuevos cánceres. También fue la causa más común de muerte por cáncer, con 1,38 millones de muertes (18,2% del total). La mayoría de los casos se producen actualmente en los países en desarrollo (55%). El CP sigue siendo el cáncer más común en varones en Centro y Sur de Europa, así como en Europa del Este, América del Norte y Asia Oriental, las tasas más bajas se registran en África Central y Occidental. (2,8 y 3,1 por 100.000), respectivamente. En las mujeres, en general las tasas de incidencia son más bajas pero, a nivel mundial, el CP es actualmente el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres (516.000 casos, 8,5% de todos los cánceres) y la segunda causa más común de muerte por cáncer (427.000 muertes, el 12,8% del total), la tasa de incidencia más alta se observa en América del Norte donde el CP es el segundo cáncer más frecuente en mujeres, y la más baja en África Central⁽¹⁾.

El CP representa la primera causa de muerte por cáncer en varones, en las mujeres el primero sería la mama, ocupando el CP el cuarto puesto aunque con tendencia creciente, siendo en el caso de EE.UU., la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. En España se viene registrando, desde mitad del siglo pasado, un aumento progresivo del número de defunciones por CP. Sigue predominando en el sexo masculino, pero se observa que la diferencia entre ambos ha disminuido en los últimos años.

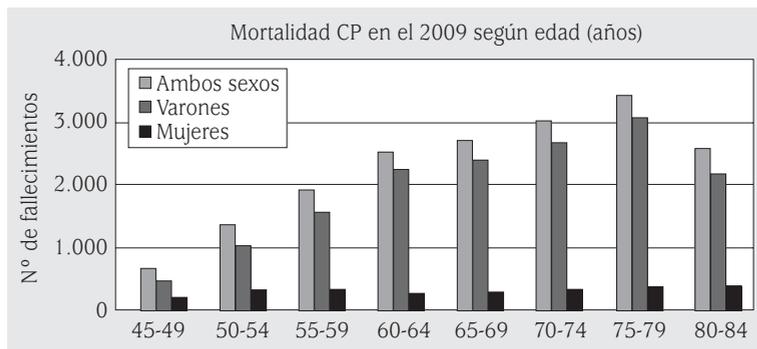


FIGURA 1. Mortalidad en España por CP 2009 (INE).

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2009, en nuestro país, las causas de muerte por grandes grupos de enfermedades mantuvo el mismo patrón de mortalidad que en años anteriores. Las tres causas principales de defunción fueron, las enfermedades del sistema circulatorio (31,2%), los tumores (27,3%) y las enfermedades del sistema respiratorio (11,2%). Se produjeron 384.933 muertes, de las cuales por tumores fueron 105.133 (27,3%), siendo el de pulmón el de mayor mortalidad, 20.401 (5,3%) del total de fallecidos, representando la tercera causa de muerte, tras las enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebrovasculares. El número de defunciones por CP fue 17.279 varones y 3.120 mujeres (el 84,7 y 15,3%, respectivamente). Respecto al año anterior continuó la tendencia ascendente por cáncer (un 1% más). Por sexo, en los varones la primera causa de muerte es la enfermedad isquémica y la segunda el cáncer, siendo el CP la primera causa de muerte por cáncer, en las mujeres el cáncer supone la quinta causa de muerte y el CP ocupa la tercera causa de muerte por cáncer, después de la mama y el colon. Dentro de las enfermedades más frecuentes, el CP destacó como la causa de muerte con mayor sobremortalidad masculina (5,7 veces la de las mujeres). Por edad, el grupo que mayor mortalidad presenta por tumores es el comprendido entre 45 y 74 años (46,5%) (Fig. 1). En los mayores de 74 años es por enfermedad del sistema circulatorio.

Por comunidades autónomas, las tasas más elevadas de fallecidos por cada 100.000 habitantes en el año 2009 correspondieron al Principado de Asturias (1.206,9), Galicia (1.102,7) y Castilla y León (1.081,3). El que estas comunidades tengan tasas elevadas se debe en parte a que tienen una población más envejecida. De hecho, las tasas brutas de mortalidad están afectadas por la estructura de edad de cada comunidad, de tal forma que una región muy envejecida tendrá más fallecimientos que otra con una estructura de edad más joven. Por el contrario, las tasas de mortalidad más bajas se presentaron en Canarias (618,2), la Comunidad de Madrid (655,0) y en la ciudad autónoma de Melilla (569,2)⁽²⁾. Y, si comparamos la mortalidad a lo largo de diez años (Fig. 2), observamos que se mantiene la misma estructura de mortalidad en las diferentes comunidades, aunque con un aumento en el número de defunciones.

Incidencia y mortalidad

A nivel global, se observan diferencias en la evolución de la mortalidad por CP entre los diferentes países y lo que traduce son las diferentes fases de la epidemia del tumor que, a su vez, está relacionado con los patrones de consumo tabáquico que se observa en los diferentes países desde varias décadas antes. Así, en países en que tenían unas tasas muy elevadas de mortalidad como en Reino Unido y algunos países del Norte de Europa, han experimentado una disminución progresiva a partir

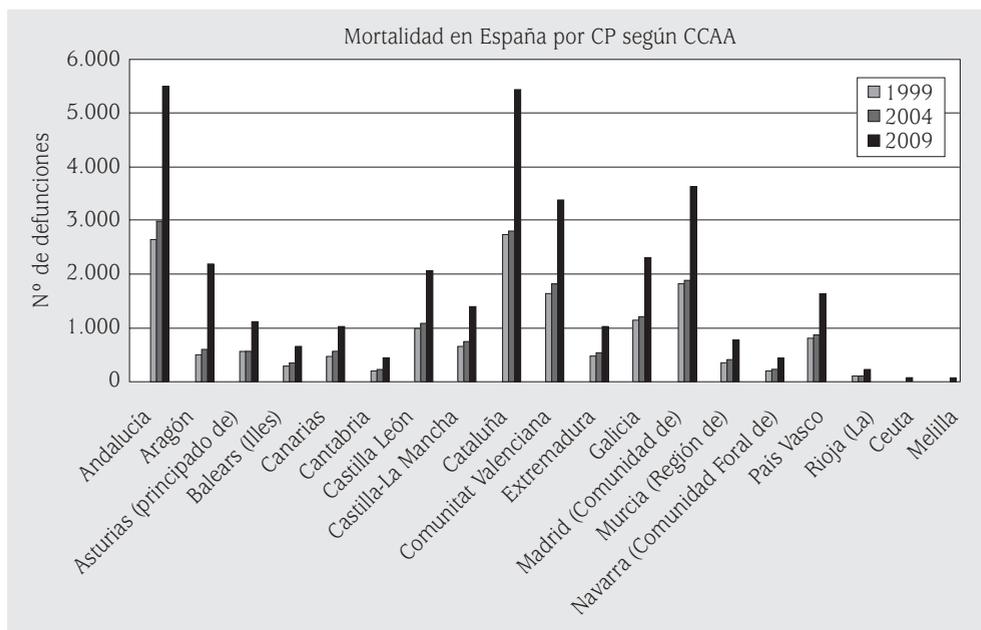


FIGURA 2. Comparación de mortalidad en España por CCAA en los años 1999, 2004 y 2009 (INE).

de las últimas décadas del siglo pasado, que se inició primero en los varones y, posteriormente, en las mujeres⁽⁵⁾. En estos países ya se había iniciado, más de 30 años antes, un declive en la prevalencia del tabaquismo, especialmente en varones, aunque también en las mujeres. Por el contrario, en los países del Este y Sur de Europa, la disminución en el consumo de tabaco se inició más tarde, como en el caso de los varones, o todavía no se ha iniciado, como sucede en las mujeres.

De los casos nuevos en el momento del diagnóstico sólo el 30% es operable, el 70% restante no lo es, debido a que presentan metástasis en el momento del diagnóstico⁽⁴⁾. La supervivencia de los pacientes con un CP es muy baja, tienen una elevada tasa de mortalidad, es por ello, que la proporción de mortalidad con la incidencia mantienen una relación estable y próxima a la unidad en todos los países (0,86) (Fig. 3). La mortalidad en España no ha dejado de aumentar desde 1980 tanto en varones como en mujeres, aunque en estudios recientes se observa una ligera disminución de la mortalidad en varones.

En los estudios realizados de incidencia en nuestro país, la mayoría de ámbito regional o provincial, salvo un estudio multicéntrico a nivel nacional en el que participaron centros de nueve regiones, el Epiclip CP-2003⁽⁵⁾, se observan diferencias entre las distintas regiones que pueden atribuirse a diferencias en las características de los estudios, incluso cuando los métodos empleados son los mismos, a pequeñas variaciones temporales y a la incorporación masiva de la mujer al consumo de tabaco; tales estudios demuestran el aumento del CP en mujeres.

Sexo y edad

Como ya se ha comentado previamente, desde el comienzo de la epidemia de CP, la tasa de incidencia en la mujer ha sido inferior a la del varón, aunque en los últimos años se ha registrado en todo el mundo una tendencia a la igualación de ambas, así en EE.UU., el cociente se acerca a la unidad. En nuestro país la relación varón/mujer, aunque menos acusada que hace años, sigue siendo elevada. Entre la población no fumadora, la incidencia de CP

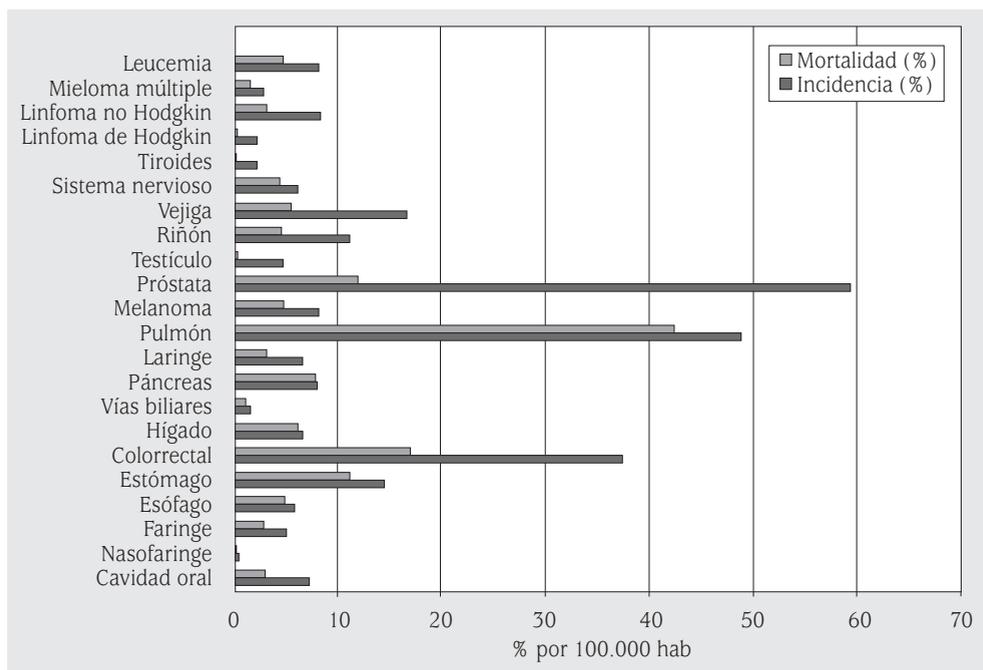


FIGURA 3. Incidencia y mortalidad por cáncer en Europa.

es más elevada en la mujer. Además, parece ser que la mujer podría ser más vulnerable al efecto carcinógeno del tabaco, si bien existe controversia al respecto.

En cuanto a la edad en el momento del diagnóstico, hay una clara tendencia a aparecer en edades avanzadas y, en nuestro país, más de la mitad de los casos de CP se diagnostican en mayores de 70 años. Estos datos en parte reflejan el envejecimiento de la población. En España, la epidemia del CP se inició, más tarde, que en los países del Centro y Norte de Europa, debido a la incorporación, más tarde, de la población al hábito tabáquico. Sin embargo, desde los años ochenta del siglo pasado, se observa una ligera disminución del consumo en los varones de forma mantenida; por el contrario, en las mujeres ha aumentado el consumo.

El desfase temporal entre la disminución del consumo y el descenso en la tasa de incidencia en la aparición del CP, se debe a que los componentes tóxicos de los cigarrillos tienen un efecto carcinogénico muy lento, de modo que el intervalo que transcurre desde el

inicio del consumo hasta la detección clínica del tumor puede ser hasta de 40 años. Como consecuencia de este largo intervalo y teniendo en cuenta los últimos datos en el consumo de cigarrillos, se prevé una estabilización en las tasas de incidencia en los varones en los próximos años y, posteriormente, una disminución lenta; por el contrario, en las mujeres es de esperar un aumento en dichas tasas.

Distribución según la estirpe histológica

Existen diferencias en el tiempo según las zonas geográficas en la estirpe histológica, ésta es muy variable y depende de factores externos (tipo de tabaco consumido, exposición laboral a otros agentes carcinógenos) y de factores biológicos como el sexo, también influyen los cambios ocurridos en los criterios seguidos por las diferentes clasificaciones por los patólogos. Clásicamente se ha considerado el carcinoma epidermoide como el más frecuente, aunque esta situación va cambiando a favor del adenocarcinoma. Se observa una tendencia universal al aumento de la variedad

del adenocarcinoma y una disminución del epidermoide, tendencia que ya se registró a partir de los años 70 en EE.UU., donde actualmente el adenocarcinoma es la variedad más común. Las estirpes que más se relacionan con el consumo de cigarrillos son el microcítico y el epidermoide. El adenocarcinoma, que predomina en las mujeres y tiene una menor asociación con el consumo de tabaco, ha experimentado un aumento importante en casi todo el mundo, de tal forma que en EE.UU.⁽⁶⁾ y en países asiáticos, es la estirpe más frecuente, siendo en bastantes países la estirpe predominante incluso entre los varones. En España y en otros países del sur de Europa, pese a que el epidermoide ha disminuido, todavía sigue siendo el más frecuente, con porcentajes entre el 35 y el 60%. Un factor importante para desarrollar el tipo microcítico, es tener un consumo tabáquico acumulado elevado. En EE.UU., los microcíticos han disminuido desde el 17,3% en 1986 hasta el 12,9% en 2002, y puede ser debido al menor consumo de tabaco, menor concentración de alquitrán y al mayor uso de filtros, aunque no se puede descartar algún factor de confusión debido a cambios en los criterios en la clasificación, de forma que algunos tumores con diferenciación neuroendocrina que antes eran una variedad de microcítico, actualmente se consideran de estirpe no microcítica.

En varios países europeos, la estirpe epidermoide aunque ha presentado una disminución porcentual en las últimas décadas, todavía es la más frecuente en varones. En nuestro país, la estirpe predominante sigue siendo el epidermoide: un 37,7% en el estudio Epiclip-2003 y porcentajes que varían entre 24-50,5% en registros locales o regionales⁽⁷⁾. Por otro lado, el microcítico todavía representa aproximadamente el 20% en la mayoría de los registros de nuestro país.

En cuanto al grado de extensión del tumor en el momento del diagnóstico, generalmente se encuentran en un estadio avanzado, hasta el 40% de los casos en muchas series tienen ya metástasis a distancia. Tan sólo el 20% se

encuentra en estadios tempranos (estadios I - II de la clasificación TNM).

A nivel global y a diferencia de lo que ocurre en otros tumores como el de próstata, mama y colon, en el CP la supervivencia no ha mejorado significativamente (Fig. 3), a pesar de un mayor desarrollo en las técnicas diagnósticas y terapéuticas que incluyen nuevas líneas terapéuticas, introducción de nuevos fármacos dirigidos a dianas específicas del tumor, nuevas combinaciones en los tratamientos clásicos (cirugía, quimioterapia y radioterapia), éstos apenas han tenido impacto en la supervivencia global del CP. Aunque dicha supervivencia ha mejorado ligeramente, los pacientes que sobreviven a los 5 años representan menos del 15%⁽⁸⁾. En España, si analizamos la evolución de la mortalidad en un periodo de 10 años⁽²⁾, se mantiene la misma tendencia observada a nivel global en cuanto a mínimos cambios en la supervivencia global por CP (Figs. 4 y 5).

ETIOPATOGENIA

Introducción

El tabaco continúa siendo el principal factor de riesgo relacionado con el CP. Existen otros factores de riesgo, algunos exógenos además del tabaco como la contaminación atmosférica y la urbana, la exposición laboral a carcinógenos etc., y factores endógenos como sexo, raza, antecedentes personales o familiares⁽⁹⁾.

Factores exógenos

Tabaco

La relación entre el consumo del tabaco y el CP es indiscutible y, como ya hemos dicho, es el principal factor de riesgo para el desarrollo de este cáncer⁽¹⁰⁾. La mayoría se dan en fumadores y se estima que la media de años de vida perdidos en España, debido al consumo de tabaco, es de 15 años⁽¹¹⁾. Todos los tipos histológicos de CP están relacionados con el humo del tabaco, aunque la asociación crece en el epidermoide y en el microcítico, siendo menor, clásicamente, en los adenocarcinomas y carcinomas de células grandes. Recientes estudios han demostrado que la incidencia de

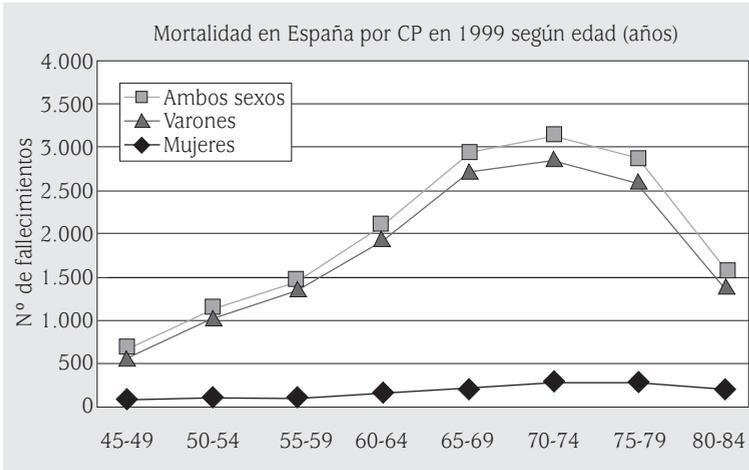


FIGURA 4. Comparación de la mortalidad en España por CP en 1999.

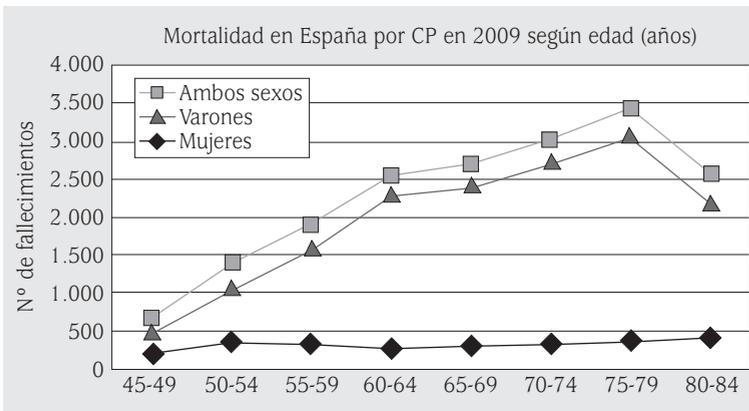


FIGURA 5. Comparación de la mortalidad en España por CP en 2009.

adenocarcinoma pulmonar en fumadores ha aumentado, mientras que la de cáncer epidermoide está disminuyendo y esto podría ser atribuido, entre otras cosas, a los cambios sustanciales en los componentes de los cigarrillos. Estos cambios provocan variaciones en la dosis de los carcinógenos inhalados como el nitrato, cuyos niveles en el humo del tabaco están aumentando, contribuyendo a elevar la dosis de nitrosaminas específicas del tabaco que se postulan como inductoras del desarrollo de adenocarcinomas⁽¹²⁾. El riesgo a desarrollar CP aumenta en función de la cantidad de cigarrillos fumados cada día y de los años de hábito tabáquico, ya que la dosis de cancerígenos es acumulativa. En el humo del tabaco se han encontrado más de 3.000 sustancias

diferentes, muchas de las cuales son carcinógenos como el alfabenzopireno (hidrocarburo policíclico aromático), derivados del fenol y elementos radiactivos como el polonio 210, carbono 14, potasio 40.

La patogenia del tabaco sobre el pulmón, se desarrolla con la llegada del humo a los alvéolos donde no se pueden absorber los hidrocarburos policíclicos aromáticos por ser sustancias liposolubles. Estas sustancias cancerígenas son fagocitadas por los macrófagos alveolares, que se eliminan con la expectoración. En muchas ocasiones, los macrófagos se rompen liberando las sustancias fagocitadas a nivel de la superficie bronquial que irrita la mucosa obligando a la membrana basal a proliferar. Finalmente, el epitelio se termina estratificando, produciendo

metaplasia de células escamosas que evolucionará a displasia y, posteriormente, a carcinoma *in situ* y a carcinoma invasor.

Humo de tabaco de segunda mano

En los últimos 20 años se ha documentado repetidamente que la exposición a humo de tabaco de segunda mano causa cáncer de pulmón en no fumadores. La asociación causal del tabaquismo involuntario con el cáncer de pulmón es biológicamente plausible, por la presencia de carcinógenos con demostrada actividad genotóxica en el humo secundario. También se ha demostrado la excreción urinaria de una nitrosamina (4-metilnitrosamina-1- β -pyridyl-1-butanona), un potente carcinógeno específico del tabaco, en no fumadores expuestos al humo de tabaco de segunda mano⁽¹⁵⁾.

Contaminación atmosférica

La exposición a partículas contaminantes ambientales como el dióxido de sulfuro producido por los humos de los coches y calefacciones, está en relación con el desarrollo de CP. Según varios estudios prospectivos multicéntricos, un aumento en la concentración de estas partículas de polución está asociado a un aumento de la mortalidad por CP⁽¹⁴⁾.

Contaminación urbana

Las partículas de alquitrán o brea, presentes en el pavimento de las calles, contienen hidrocarburos policíclicos aromáticos cancerígenos que contribuyen al aumento de la incidencia de CP en el medio urbano sobre el rural.

Contaminación laboral

Radón

El radón es un gas radiactivo que se produce al descomponerse el uranio de forma natural. El radón y sus isótopos (sobre todo el polonio-218 y el polonio-214) emiten partículas alfa que causan mutaciones en las bases del DNA y roturas cromosómicas. Estos radioisótopos al ser inhalados, se depositan en el pulmón y dañan las células que recubren la vía aérea, pudiendo provocar cáncer en el tracto

respiratorio⁽¹⁵⁾. A finales del siglo XIX, antes del inicio del consumo de tabaco manufacturado, el radón fue el primer factor de riesgo descrito en relación con el CP debido al aumento de esta enfermedad en mineros que trabajaban en minas subterráneas de uranio. Desde 1970 se sabe que el radón, un gas invisible, inodoro y sin sabor, también se encuentra en el ambiente doméstico⁽¹⁶⁾.

Asbesto

La relación de la exposición a asbesto con el aumento de riesgo de padecer CP ha sido ampliamente estudiada. Se ha encontrado diferente riesgo según el nivel de exposición y el tipo de fibras que se utilizaban para la creación de materiales ignífugos, materiales aislantes, uralitas y otros productos utilizados, fundamentalmente, en la construcción. Actualmente su uso está prácticamente eliminado en muchos países.

Arsénico

Estudios en cohortes en fundidores de cobre y mineros de estaño, expuestos al arsénico, demostraron una mayor incidencia en CP. También se ha demostrado esta relación, en expuestos a agua para consumo doméstico con elevados niveles de arsénico.

Sílice

Parece demostrada una mayor incidencia de CP entre las personas con silicosis, incluso en ausencia de hábito tabáquico.

Contaminación doméstica

Combustión de carbón y biomasa

La mitad de la población mundial utiliza combustibles sólidos para cocinar y calentarse, a menudo en espacios poco ventilados. La combustión incompleta de estos productos contiene partículas respirables y componentes orgánicos carcinógenos, como benzopireno, formaldehído y benceno. Está demostrada que la exposición ocupacional a productos de la combustión del carbón inhalados produce CP y, actualmente, estudios recientes demuestran

efectos similares con el uso doméstico del carbón⁽¹⁷⁾. Sin embargo, de momento, es limitada la evidencia científica de riesgo aumentado de padecer CP con la exposición a humo procedente de combustión de biomasa (fundamentalmente, madera y paja) y vapores de cocina.

Factores endógenos

Sexo

Existen estudios prospectivos de cohortes que han demostrado de forma fehaciente que la frecuencia de muerte CP es mayor en hombres que en mujeres, tanto en ausencia como en presencia del hábito tabáquico⁽¹⁸⁾. De cualquier manera, la relación con el sexo es menos clara para la incidencia que para la mortalidad⁽¹⁹⁾. De hecho, existen hipótesis que afirman que la incidencia puede ser mayor en fumadoras que en fumadores, aunque la mortalidad sea mayor en fumadores que en fumadoras. Esto se explicaría ya que se ha observado que, en los *screening* con TAC torácico helicoidal, es más frecuente detectar el CP en mujeres, porque en ellas progresa más lentamente que en los hombres. Por lo tanto, en realidad, existiría una mayor prevalencia de cáncer de pulmón en mujeres en vez de una mayor incidencia^(20,21).

Raza y/o etnia

Se ha postulado que existe mayor riesgo de CP en no fumadores afroamericanos y asiáticos que en blancos, esto únicamente ha podido ser demostrado en hombres afroamericanos de entre 40 a 54 años⁽²²⁾.

Antecedentes familiares

El riesgo de padecer CP está aumentado en los familiares (hermanos, hijos y nietos) de un paciente que lo haya padecido.

Antecedentes personales

El riesgo de padecer un segundo CP está aumentado en un paciente que ya lo haya padecido previamente. Además, es conocido el *scar-carcinoma* o cáncer que aparece sobre una cicatriz, más frecuentemente adenocarcinoma. Por lo tanto, enfermedades como la tuberculo-

sis, las bronquiectasias, los infartos pulmonares, los cuerpos extraños, la fibrosis pulmonar idiopática, etc., al causar cicatriz o irritación crónica sobre el parénquima pulmonar, pueden ser el origen de un *scar-carcinoma*.

BIOLOGÍA MOLECULAR

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA. OBJETIVOS DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

El cáncer de pulmón (CP) es el resultado de un proceso escalonado que incluye múltiples alteraciones genéticas, como resultado de la acción carcinogénica de numerosos agentes, fundamentalmente, del tabaco. En individuos fumadores, se ha observado que las células del epitelio pulmonar están siendo agredidas constantemente por la acción de los compuestos carcinógenos que contiene el tabaco, los cuales producen las alteraciones genéticas y los consecuentes cambios en los niveles de ciertos mRNAs y proteínas, diferenciando las células normales de las tumorales. Surge así el concepto de “campo de cancerización”: ataque difuso a un órgano como resultados de la exposición mantenida a un cancerígeno⁽²³⁾.

Existe una susceptibilidad genética para presentar esta enfermedad, que puede presentarse en líneas celulares germinales y ser transmitida hereditariamente, o puede aparecer *de novo* por azar, por mutaciones esporádicas, favoreciendo la enfermedad solo en el individuo portador y no en sus descendientes. Si la susceptibilidad genética es heredada, se podrían implementar medidas de seguimiento en familiares que la presentasen. Si es esporádica, las mutaciones podrían detectarse de forma rentable con *screening* en población de riesgo.

A diferencia de otros tipos de neoplasias sólidas, en el CP, pese a su elevada incidencia y a los innumerables ensayos clínicos realizados, no se han obtenido grandes progresos terapéuticos⁽²⁴⁾. Salvo la pequeña proporción de pacientes diagnosticados en etapas tempranas que son susceptibles de resección quirúrgica, la mortalidad a corto plazo es aún muy elevada. El objetivo de la investigación molecular es identificar el mayor número posible de genes

implicados en el desarrollo tumoral. En las últimas dos décadas, los avances en biología molecular son una base sólida para nuevas estrategias en el diagnóstico precoz, como detectar alteraciones genéticas en pacientes de riesgo e identificar aquellas moléculas que se encuentran alteradas en los tumores pulmonares, aunque hasta el momento se conocen tan sólo unos pocos.

ALTERACIONES GENÉTICO-MOLECULARES

En las primeras etapas de cáncer se dan un acúmulo de alteraciones en determinados genes, que provocan una pérdida de control en el mecanismo de crecimiento celular que conduce a una proliferación clonal de poblaciones celulares anormales. Estas alteraciones afectan a diferentes tipos de genes: **protooncogenes, genes supresores y genes reparadores del ADN**. Todas estas alteraciones hacen que la célula neoplásica adquiera características que la diferencian de la normal, adquiriendo las llamadas *marcas o rasgos moleculares del CP* (*Hallmarks of Cancer*) como son: a) inestabilidad genómica, b) insensibilidad frente a señales linfoproliferativas, c) autonomía frente a señales de crecimiento, d) resistencia a la apoptosis, e) potencial ilimitado de replicación, f) capacidad de invasión y metástasis, g) otro rasgo que se ha ido conociendo cada vez mejor es la capacidad para inducir la *angiogénesis*: se ha visto la trascendencia que el microambiente tisular supone en el desarrollo tumoral, especialmente de los tumores sólidos. Ya Folkman sugirió, en 1971, la necesidad de la formación de nuevos vasos a partir de los esbozos endoteliales preexistentes; y diversos estudios experimentales en modelos animales y en clínica humana han confirmado la importancia de la angiogénesis en el crecimiento tumoral⁽²⁵⁾. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF) son los más importantes en la inducción de la angiogénesis. Y, recientemente, Hanahan y Weinberg han añadido otros dos nuevos rasgos: h) la reprogramación del metabolismo energético celular, e i) la capacidad

TABLA 1. Cambios moleculares en el CP

Alteraciones génicas	SCLC	NSCLC
Mutaciones en ras	< 1 %	15-20 %
Amplificación de myc	15-30 %	80 %
Sobreexpresión de bcl-2	75-90 %	10-35 %
Mutación en p53	75-100 %	50 %
Expresión anormal de p53	40-70 %	40-60 %
Baja o nula expresión de Rb	> 90 %	15-30 %
Mutación en p16	< 1 %	10-40 %
Ausencia de expresión de p16	0-10 %	30-70 %
Hipermetilación del promotor	ACLC	NSCLC
CDHI (E-cadherina)	60 %	18-33 %
CDHI (H-cadherina)	15 %	43-45 %
p16	5 %	25-40 %
APC	15 %	46-96 %
RARβ	45 %	40-43 %
FHIT	64 %	37 %
RASSF1A	79-85 %	30-40 %
TIMP-3	/	20-26 %
DAPK	/	16-44 %
MGMT	16 %	16-27 %

para evadir la destrucción por el sistema inmunológico⁽²⁶⁾.

Cada vez hay una identificación más detallada de oncogenes y genes supresores implicados en la transformación neoplásica, lo que nos permite así conocer las diferentes mutaciones en dichos genes. A pesar de esto, los genes que se han descrito alterados hasta ahora, seguramente sean una pequeña parte del conjunto de genes que participan en el desarrollo del CP. Algunos estudios muestran que cromosomas diferentes presentan pérdidas y ganancias de material genético, por lo que deben existir oncogenes y genes supresores tumorales todavía por identificar.

Los cambios moleculares más estudiados en el CP quedan reflejados en la tabla 1⁽²⁷⁾.

Protooncogenes

Los protooncogenes dirigen la producción de proteínas como ciclinas, factores de crecimiento, transductoras de señal, receptores, etcétera, que estimulan la proliferación celular. Cuando éstos mutan se transforman en oncogenes, los cuales son capaces de dirigir la multiplicación anárquica de las células. La activación de los oncogenes suele ser por mutación, amplificación o reordenamiento⁽²⁸⁾. La mutación de los protooncogenes es *dominante*: es suficiente con un alelo.

- **K-RAS**: gen de la familia RAS implicado en señales de control de la transcripción al unirse la proteína G de membrana a una molécula específica (GPT). Las alteraciones en el gen RAS puede alterar su proteína RAS y provocar una sobreexpresión y amplificación de la misma, dando lugar a la proliferación celular continua, gran etapa en el desarrollo del cáncer. Es una de las mutaciones iniciales en el desarrollo de CP (se ha observado su mutación en más del 20-30 % de los no microcíticos, principalmente en los adenocarcinomas, rara vez ocurre en los microcíticos) y, además, se asocia a peor pronóstico de los tratados quirúrgicamente, lo cual hace pensar en la necesidad de tratamientos complementarios a este tipo de pacientes⁽²⁹⁾. Las mutaciones K-RAS se relacionan con el hábito de fumar y suelen consistir en *transversiones* G-T (bases guanina-tiamina).
- **MYC**: los productos de los genes de la familia MYC regulan la transcripción de genes implicados en la proliferación celular. Una translocación entre cromosomas 8 y 14 provoca sobreexpresión del MYC. Ocurre hasta en el 40 % de los CP microcíticos, asociándose a peor pronóstico⁽³⁰⁾.
- **C-ERB-B2**: gen localizado en el cromosoma 17 que codifica una proteína con gran homología con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (familia EGF). Al activarse, hace la célula independiente de las señales normales del crecimiento. El c-erb B2 puede ser un marcador tumoral de

interés en neoplasias mamarias, ováricas, prostáticas y pulmonares. En el CP se sobreexpresa en el 25 % de los no microcíticos. En el adenocarcinoma se correlaciona con menor supervivencia.

- **BCL-2**: inhibe la apoptosis. Su sobreexpresión puede afectar al éxito del tratamiento, y se encuentra en el 75-95 % de los no microcíticos.

Genes supresores

Otros genes son los **genes supresores o recesivos** de la proliferación celular y, por tanto, su mutación permite la proliferación celular. La inactivación de éstos, suele ocurrir por pérdida de la región cromosómica que incluye un alelo y mutación en el segundo alelo, este proceso se denomina “pérdida de heterocigosidad” (necesitan la mutación de dos alelos). La hipermetilación del promotor como mecanismo de inactivación de los genes supresores, parece ser la más importante alteración como mecanismo precoz en la carcinogénesis. Inhiben la división celular en respuesta a un daño en el ADN hasta su reparación.

- **P53**: es el más estudiado, se trata del gen que codifica una proteína que preserva la integridad del genoma (inhibe la función de gen MYC y RAS, activa la transcripción, controla la iniciación de la síntesis del ADN, activa los genes reparadores del ADN,...), conociéndose delecciones, reordenamientos y mutaciones que hacen que pierda dicha función supresora. Es considerado *el guardián del genoma*. Se localiza en el cromosoma 17p y su alteración es la más frecuente de los cánceres humanos. El tipo de CP donde más frecuentemente se encuentra alterado es en el epidermoide.
- **RB** (proteína del retinoblastoma): gen supresor que bloquea la progresión G1/S del ciclo celular; los individuos con mutación germinal en RB que no desarrollan retinoblastoma tienen un riesgo 15 veces mayor de desarrollar CP⁽³¹⁾, la inactivación de ambos alelos se detecta en casi el 90 % de los CP microcíticos.

- **P16:** se localiza en una región del genoma frecuentemente delecionada en el CP (10-20% de los no microcíticos). Además, la hipermetilación de su promotor es una situación bastante común⁽⁵²⁾.

Genes reparadores

Además, también se producen alteraciones en los **genes reparadores del ADN**. En condiciones normales, las mutaciones habituales ocurridas durante los procesos de replicación del ADN (el ADN tiene secuencias repetidas de microsatélites que, por su carácter repetitivo, añaden susceptibilidad a las mutaciones) son corregidas por unas enzimas, que son codificadas por unos genes (hMSH2, hMLH1,...).

AVANCES TECNOLÓGICOS PARA LA DETECCIÓN DE ALTERACIONES MOLECULARES

Durante los últimos años se ha producido una revolución tecnológica para intentar descubrir nuevos marcadores moleculares, analizando las alteraciones genéticas de forma individualizada, para definir perfiles de expresión o patrones genéticos característicos de cada tumor.

La expresión “estadificación molecular” se refiere a la determinación de marcadores tumorales en el tejido linfático como indicador de la presencia de células neoplásicas. Recientemente, el desarrollo de técnicas como las basadas en la **reacción en cadena de la polimerasa** (PCR) han permitido detectar marcadores tumorales y determinadas mutaciones o alteraciones epigenéticas en el ADN de la muestra obtenida, que pueden ser de gran valor pronóstico⁽⁵³⁾. Además, se ha estudiado el ADN libre en el suero de los pacientes con CP, y se han detectado las mismas alteraciones moleculares que el tumor primario, como mutaciones del p53⁽⁵⁴⁾, hipermetilación del promotor de algunos genes⁽⁵⁵⁾ o aumento de la actividad de la telomerasa⁽⁵⁶⁾. Estas alteraciones pueden ser útiles para detectar enfermedad residual tras el tratamiento del tumor o recidivas.

Los notables avances de análisis genético, como las técnicas de **microarrays tisulares**, añaden interés en su utilidad diagnóstica, pronóstica, predictiva y terapéutica en el CP. Se basa en la obtención de biopsias cilíndricas de tejidos tumorales (se fijan en formol y se incluyen en parafina) que permiten analizar simultáneamente el grado de expresión de multitud de genes con un mínimo de requerimiento tisular, explorando así sus posibles mutaciones o analizando sus polimorfismos. Se utilizan técnicas de hibridación *in situ* fluorescente o inmunohistoquímica. Los **arrays** tisulares se han empleado, fundamentalmente, como forma de validación rápida de nuevos marcadores moleculares detectados por otros métodos.

Otra área de interés en el campo de los biomarcadores, sobre todo en detección precoz es la de la **proteómica**, intentando definir el patrón global de expresión proteica de las células tumorales, para lo que se utilizan geles bidimensionales de alta resolución que resuelven los extractos proteicos⁽⁵⁷⁾.

APLICACIÓN DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La ampliación en el conocimiento de todas estas alteraciones moleculares nos permite utilizar nuevas estrategias en el diagnóstico precoz en individuos de alto riesgo, además de la posibilidad de identificar a individuos con susceptibilidad de padecer cáncer. El objetivo sigue siendo la búsqueda de buenos biomarcadores detectables en muestras pequeñas y mínimamente invasivas, tanto en sangre como en biopsias tumorales, BAL, cepillado bronquial, punción con aguja fina o esputo inducido, que sean útiles en el diagnóstico precoz o en la identificación de lesiones preneoplásicas. Por ejemplo, tanto en biopsias bronquiales obtenidas por fibrobroncoscopia como en esputo de pacientes sin evidencia de carcinoma se ha detectado la presencia de mutaciones de K-RAS y p53⁽⁵⁸⁾. También se han publicado trabajos que examinan firmas genéticas en

muestras de ganglios hilio-mediastínicos obtenidos mediante ecobroncoscopia⁽³⁹⁾. Desde el punto de vista del diagnóstico precoz, hay muchas esperanzas puestas en biomarcadores en esputo, por su facilidad de obtención. Y el análisis de biomarcadores en aire exhalado se ha propuesto recientemente como nueva estrategia de futuro⁽⁴⁰⁾.

La ampliación de conocimientos biológicos está permitiendo la identificación de una multitud de nuevas dianas moleculares terapéuticas mucho más específicas de la célula tumoral, de potencial utilidad clínica, dado el fracaso relativo de los citotóxicos convencionales. En pacientes con CP en estadios avanzados tradicionalmente candidatos a quimioterapia (QT) y/o radioterapia, el examen de determinadas mutaciones únicas es ya una realidad en la clínica, lo que supone un valor práctico indiscutible, ya que se dispone de fármacos eficaces dirigidos contra esas alteraciones moleculares específicas de algunos tumores, consideradas como nuevas dianas terapéuticas (gefitinib, erlotinib, etc.)^(41,42). El conocimiento de las funciones biológicas de la célula neoplásica ha permitido ensayos con nuevos fármacos antineoplásicos, como inhibidores de la angiogénesis tumoral, *inhibidores de señales de proliferación e inhibidores de transmisión de señales*, entre otros⁽²⁴⁾.

La potencial utilidad práctica de estos marcadores es clara ya que, además del valor pronóstico implícito, se espera que puedan ser de especial ayuda en la toma de decisiones terapéuticas. En los pacientes candidatos a QT, además de factores clínicos e histológicos, se han estudiado numerosos factores inmunohistoquímicos con el intento de seleccionar tumores con mayor probabilidad de recidiva, y otros asociados a respuesta favorable de la QT⁽⁴³⁾.

El CP no microcítico, que representa prácticamente el 80 % de los CP, es altamente quimiorresistente, metastásico de origen y de mal pronóstico. La mayor parte de los pacientes con tumores que responden inicialmente a la QT presentan recaídas en su evolución. La investigación en mecanismos de resistencia bacteriana y las técnicas con DNA recombi-

nante han permitido conocer los mecanismos de resistencia implicados en las células tumorales. La capacidad de mutación genética de las células que desarrollan resistencia determinaron dos conceptos: *resistencia intrínseca* (el tumor presenta mecanismos de resistencia a las drogas) y *adquirida* (los desarrolla una vez comenzado el tratamiento)⁽⁴⁴⁾. Actualmente, hay estudios dirigidos a la búsqueda de marcadores genéticos como factores de resistencia a los distintos agentes de QT (factores de quimiorresistencia) que permitan la individualización de los tratamientos y la mejora en el tiempo de supervivencia. Muchos de éstos se centran en los factores genéticos y epigenéticos relacionados con la respuesta a cisplatino y carboplatino, los más utilizados. Por ejemplo, existen diferentes vías de reparación del ADN entre la que cabe destacar la vía *Nucleotide Excision Repair* (NER), dentro de las cuales hay genes cruciales en dicha reparación y en la respuesta a tratamientos platinados (ERCCI, XPD, BRCA1, ...). El análisis de la expresión de estos genes en biopsias tumorales, previas a QT o tras QT neoadyuvante según los diversos estudios, mediante diferentes técnicas permite discriminar los mecanismos genéticos relacionados con la quimiorresistencia^(45,46). El desarrollo del análisis de expresión de otros múltiples genes será fundamental para diferenciar los mecanismos genéticos relacionados con la quimiorresistencia.

Con respecto a la **inmunoterapia**, los avances en este campo intentan conseguir tratamientos que apoyen la respuesta inmunológica del cuerpo contra el cáncer. La alteración en los mecanismos reguladores de la actividad celular en el proceso de carcinogénesis origina cambios en la expresión de algunas proteínas, que permiten que las células tumorales puedan ser reconocidas como extrañas por el sistema inmune y ser atacadas, aunque estas respuestas del sistema inmune sean insuficientes. Hay cuatro tipos de modificadores de la respuesta biológica: interferones, interleucinas, factores de crecimiento y anticuerpos monoclonales. Mención especial merece el anticuerpo mono-

clonal, cuya utilización en terapia antitumoral es incuestionable, y su utilidad se debe a que puede unirse a los receptores del factor de crecimiento epidérmico de las células cancerosas y bloquearlos, neutralizando así la proliferación celular. Los avances en las vacunas antitumorales incluyen la nueva **BEC2**, en fase avanzada del desarrollo clínico (en estudios administrada en combinación con vacuna de BCG⁽⁴⁷⁾), que imita a las moléculas presentes en las células tumorales, estimulando al sistema inmunológico para que ataque el cáncer. Se trata de un anticuerpo monoclonal anti-idiotípico que imita a un gangliósido GD3, e induce una respuesta antitumoral a dicha molécula GD3 que se encuentra en la superficie de células cancerosas como las del CP⁽⁴⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud (OMS). IARC 2010. www.globocan.es
- Instituto Nacional de Estadística (INE). De-funciones según causa de muerte en España. www.ine.es
- Arch International Agency for Research on Cancer. www.IARC.org
- Grupo Español de cáncer de pulmón. www.geocp.org
- Sánchez de Cos Escuín J, Miravet L, Albal J, Núñez A, Hernández J, Castañar AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (Estudio Epi-clip CP-2003). *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 446-52.
- Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. ACCP Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. 2nd ed. Chest. 2007; 132: 29S-55S.
- Sánchez de Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (7): 341-8.
- Sánchez de Cos Escuín J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, Riesco Miranda JA, Sojo González MA, Masa Jiménez JM. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados *Arch Bronconeumol*. 2004; 40: 268-74.
- Takkouche B, Gestal-Otero JJ. The epidemiology of lung cancer: review of risk factors and Spanish data *Eur UJ Epidemiol*. 1996; 12 (4): 341-9.
- Olsen JH. Epidemiology of lung cancer. *Eur Respir Mon*. 1995; 1: 1-17.
- Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet*. 1992; 339:1268-78.
- Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 1194-210.
- Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE, Akerkar S, Brunnemann KD, Hoffmann D. A tobacco-specific lung carcinogen in the urine of men exposed to cigarette smoke. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1543-6.
- Turner MC, Krewski D, Pope CA 3rd, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184 (12): 1374-81.
- National Research Council (NRC), Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research and Commission on Life Sciences. Health effects of exposure to radon. (BEIR IV). En: NRC, ed. Washington: National Academy Press; 1999.
- Samet JM, Ávila-Tang E, Boffeta P et al. Lung cancer in never smoker: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 5626-45.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 95: Household use of solid fuels and high-temperature frying. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- Prescott E, Osler M, Hein HO et al. Gender and smoking-related risk of lung cancer. The Copenhagen Center for Prospective Population Studies. *Epidemiology*. 1998; 9: 79-85.
- Wakelee HA, Chang ET, Gómez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 472-8.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 952: 124-34.
- Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer*. 2004; 43: 1-5.
- Schwartz AG, Swanson GM. Lung carcinoma in African Americans and whites. A populationba-

- sed study in metropolitan Detroit, Michigan. *Cancer*. 1997; 79: 45-52.
23. Palacios J. Marcadores tumorales y biología molecular. Estado actual en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. *Monografías Neumomadrid Cáncer de pulmón*. 2002; III: 58-70.
 24. Sánchez J. Nuevas dianas y estrategias terapéuticas en el cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38 (8): 386-91.
 25. Angiogenesis and metastasis growth (written in consultation with Judah Folkman) [editorial]. *Advances in Oncology*. 1996; 12: 2-7.
 26. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144: 646-74.
 27. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Molecular genetics of lung cancer. *Annu Rev Med*. 2003; 54: 73-87.
 28. Hernández M. Los genes supresores de tumores y el cáncer. *Rev Cubana Oncol*. 2001; 17 (1): 65-71.
 29. Sommers V. A detection of K-Ras point mutation in sputum from patient with adenocarcinoma of the lung by point-exact. *J Clin Oncology*. 1998; 42: 567.
 30. Volm M. Prognosis relevance of c-Myc for patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2000; 7: 95-8.
 31. Sanders BM, Jay M, Draper GJ, Roberts EM. Non-ocular cancer in relatives of retinoblastoma patients. *Br J Cancer*. 1989; 60: 358-65.
 32. Gazzeri S, Gouyer V, Vour'ch C, Brambilla C, Brambilla E. Mechanisms of p16INK4A inactivation in non small-cell lung cancers. *Oncogene*. 1998; 16: 497-504.
 33. Sánchez de Cos Escuin J. Estadificación y pronóstico molecular del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (11): 539-40.
 34. González R, Silva JM, Sánchez A, Domínguez G, García JM, Chen XQ et al. Microsatellite alterations and Tp53 mutations in plasma DNA of small-cell lung cancer patients: follow-up study and prognostic significance. *Ann Oncol*. 2000; 11: 1097-104.
 35. Esteller M, Sánchez-Céspedes M, Rosell R, Sidransky D, Baylin SB, Herman JG. Detection of aberrant promoter hypermethylation of tumor suppressor in serum DNA from non small-cell cancer patients. *Cancer Res*. 1999; 59: 67-70.
 36. Gauthier LR, Granotier C, Soria JC, Favre S, Boige V, Raymond E et al. Detection of circulating carcinoma cells by telomerase activity. *Br J Cancer*. 2001; 84: 631-5.
 37. Banks RE, Dunn MJ, Hochstrasser DF, Sánchez JC, Blackstock W, Pappin DJ et al. Proteomics: new perspective, new biomedical opportunities. *Lancet*. 2000; 356: 1749-56.
 38. Mao L, Lee JS, Kurie JM, Fan YH, Lippman SM, Lee JJ et al. Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89: 857-62.
 39. 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.
 40. Gessner C, Kuhn H, Toepfer K, Hammerschmidt S, Schauer J, Wirtz H. Detection of p53 gene mutation in exhaled breath condensate of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2004; 43: 215-22.
 41. 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.
 42. Tianhong Li. Patient selection in non-small cell lung cancer: Histologic versus molecular subtypes? *J Thorac Dis*. 2010; 2: 189-219.
 43. Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepko G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Eng J Med*. 2007; 356: 800-8.
 44. Astudillo de la Vega H. The role of chemoresistance in solid tumors. *GAMO*. 2010; 9 (3).
 45. Taron M. Factores de resistencia a quimioterapia en cáncer de pulmón. *Cáncer de pulmón Madrid: CNIO*; 2005. p. 197-9.
 46. Rosell R, Taron M, Barnadas A, Scagliotti G, Sarries C, Roig B. Nucleotide excision repair pathways involved in cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer. *Cancer Control*. 2003; 10 (4): 297-305.
 47. Bottomley A, Debruyne C, Felip E, Millward M, Thiberville L, D'Addario G et al. Symptom and quality of life results of an international randomized phase III study of adjuvant vaccination with BCG in responding patients with limited disease small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2008; 44 (15): 2178-84.
 48. Carretero M. Bioterapias innovadoras contra el cáncer. *Offarm: Farmacia y Sociedad*; 2001; 20: 10.