

● EXPRESION DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO Y CARCINOGENESIS BRONCOPULMONAR

Bruselas, Bélgica

La expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico cambia con el estadio de la lesión bronquial, incrementándose desde el epitelio normal hasta el carcinoma *in situ* y los tumores microinvasivos, con una diferencia estadísticamente significativa entre la displasia leve y grave

European Respiratory Journal 21:611-615 2003

Autores:

Meert AP, Verdebout JM, Martin B y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Fond National de la Recherche Scientifique, Dept. of Internal Medicine and Laboratoire d'Investigation Clinique et d'Oncologie Expérimentale HJ Tagnon; Service of Pathology, Jules Bordet Institute, Bruselas, Bélgica

Título original:

[Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Pre-invasive and Early Invasive Bronchial Lesions]

Título en castellano:

Expresión del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico en las Lesiones Bronquiales Preinvasivas e Invasivas Incipientes

Introducción

El cáncer pulmonar es la causa más común de muerte por neoplasias en los países desarrollados y menos del 15% de los pacientes obtiene la curación o una sobrevida prolongada. La estadificación tumoral constituye el factor pronóstico más significativo de sobrevida, por lo cual el interés está centrado en la detección precoz del cáncer pulmonar y de las anomalías de la mucosa bronquial que pueden ser precursoras de éste. Los precursores del carcinoma pulmonar de células escamosas son bien conocidos e incluyen la displasia y el carcinoma *in situ* (CIS) que pueden ser detectados por broncoscopia con fluorescencia. El consenso de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *International Association for the Study of Lung Cancer* (AIECP) elaboró un sistema de clasificación para las lesiones bronquiales preneoplásicas que demostró ser reproducible entre los patólogos con un nivel aceptable de variación interobservador e intraobservador. Sin embargo, poco se conoce acerca de su significación biológica, ya que algunos estudios sugirieron una evolución paralela de las anomalías morfológicas y biológicas de estas lesiones. Los carcinógenos inhalados, como los benzopirenos y las nitrosaminas, pueden causar daños genéticos adquiridos en la mucosa de los fumadores y de los no fumadores.

La transformación maligna de las células epiteliales pulmonares es el resultado de una acumulación gradual de alteraciones genéticas y moleculares que involucran protooncogenes, genes supresores de tumores y los factores de proliferación y apoptosis. Estas alteraciones pueden perdurar por meses o años y su persistencia o regresión se asocia con la evolución de las lesiones. Entre los biomarcadores que se han implicado en el proceso de carcinogénesis se destaca el receptor del factor de crecimiento epidérmico (FCE-R) que participa en la motilidad celular, la adhesión, la invasión y la angiogénesis. El FCE-R se expresa solamente en la capa de células basales del epitelio pulmonar normal, pero está sobreexpresado en el 13% al 80% de los carcinomas pulmonares no microcíticos (CPNM): 24% a 89% de los tumores de células escamosas y 23% a 46% de los adenocarcinomas, y parece asociarse con un mal pronóstico. La amplificación de ADN (ácido desoxirribonucleico) ocurre en el 6% de todos los CPNM y en el 28% de los de células escamosas. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la relación entre los cambios morfológicos del epitelio bronquial y la expresión del FCE-R para poder comprender mejor la clasificación de OMS/AIECP desde un punto de vista biológico.

Materiales y métodos

Participaron del estudio los pacientes con antecedentes de carcinoma de pulmón o cabeza y cuello o una exposición tabáquica mínima de 30 paquetes de cigarrillo/año. Se realizó broncoscopia fluorescente con anestesia local y se biopsiaron todas las áreas que hubiesen parecido anormales por fluorescencia entre febrero de 1996 y octubre de 2001. Los especímenes (fijados con formalina y embebidos en parafina) se examinaron histológicamente y por inmunohistoquímica para identificar el FCE-R. Tres observadores entrenados en el examen inmunohistoquímico evaluaron las muestras en forma independiente y se estableció un puntaje (0 a 3) sobre la base de la positividad (nivel del epitelio teñido) y de la intensidad de la tinción de las lesiones bronquiales, respectivamente. La sumatoria de ambos permitió obtener el índice de puntuación global de FCE-R. Para el análisis estadístico, las lesiones bronquiales se agruparon en 4 categorías de acuerdo con su histología (1: epitelio normal, hiperplasia y metaplasia, 2: displasia leve, 3: displasia moderada, 4: displasia grave y 5: CIS y tumores microinvasivos) y el puntaje global de FCE-R se dividió en 2: < 5 y > 5 . Las comparaciones se efectuaron mediante las pruebas de chi cuadrado o exacta de Fischer.

Resultados

De los 124 participantes, 94 (74 hombres y 20 mujeres) proporcionaron material suficiente para evaluar la expresión del FCE-R. La edad mediana fue de 63 años (29-86 años), 28 pacientes eran fumadores, 49 ex fumadores, 2 no fumadores y 15 con hábitos desconocidos. El procedimiento broncoscópico se realizó en 20 individuos para la detección de cáncer pulmonar; en 14 preoperatoriamente por un carcinoma bronquial (n: 10) o de cabeza o cuello (n: 4); en 40 para seguimiento de un cáncer pulmonar previamente tratado; en 14 para seguimiento de un CIS, y en 6 por diferentes razones. Se evaluaron los siguientes especímenes: 13 epitelios pulmonares normales, 19 hiperplasias, 16 metaplasias, 10 displasias leves, 1 moderada y 10 graves, 14 CIS y 11 tumores microinvasivos. La tinción inmunohistoquímica reveló que el FCE-R estuvo presente sólo en las capas de células basales en el epitelio normal, la hiperplasia y las displasias leves y moderadas, mientras que más allá de las capas basales en 7 de 16 metaplasias (sólo en 2 en todo el epitelio), 7 de 10 displasias graves (en 6 de 10 en todo el epitelio, 60%), 12 de 14 (86%) CIS y 9 de 11 (82%) tumores microinvasivos (en estos 2 últimos en todo el epitelio). Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$). En cuanto a la intensidad de la tinción, los grados 2 y 3 se alcanzaron en 1 de 16 (6%) metaplasias, en ninguna displasia leve o moderada, en 6 de 10 (60%) displasias graves, en 6 de 14 (43%) CIS y en 6 de 11 (55%) tumores microinvasivos ($p < 0.001$). Un puntaje global de FCE-R > 5 se logró en 1 (6%) metaplasia, 6 (60%) displasias graves, 6 (43%) CIS y en 6 (55%) tumores microinvasivos ($p < 0.001$). Cuando todos estos datos se analizaron según la categorización histológica, sólo se mantuvo la diferencia estadística entre los grupos 2 y 4.

Discusión

Comentan los autores que los hallazgos de su estudio demuestran que la expresión del FCE-R cambia de acuerdo con el estadio de las lesiones bronquiales, se incrementa desde el epitelio normal al CIS y los tumores microinvasivos con un punto de corte estadísticamente significativo entre la displasia leve y la grave. Explican que estos resultados deben interpretarse en relación con los datos clínicos que muestran que en ausencia de tratamiento sólo el 2% de las biopsias no displásicas y el 3.5% de las displasias de bajo grado (leves y moderadas) progresan hacia lesiones de alto grado, mientras que el 37% de las displasias graves y el 87% de los CIS permanecen como lesiones de alto grado o recurren después de una regresión transitoria. Basados en estos hallazgos, los investigadores recomiendan el seguimiento para las lesiones epiteliales de bajo grado, pero el tratamiento para la displasia grave que persiste por más de 3 meses y en forma inmediata para el CIS. Los factores clínicos y biológicos que influyen sobre la progresión o regresión de las lesiones bronquiales no han sido aclarados.

Por otro lado, como limitaciones a su estudio señalan, en primer lugar, el número reducido de pacientes, aunque según su conocimiento representa la serie más grande publicada sobre el FCE-R en lesiones pulmonares preneoplásicas. Hubo sólo un caso con displasia moderada que pudo evaluarse para FCE-R, por lo cual no se incluyó en el análisis estadístico y no pudo examinarse la hipótesis sugerida por otros autores de que la displasia moderada deba incluirse con las lesiones de alto grado. En segundo lugar, el

análisis por inmunohistoquímica como el que se utilizó en este trabajo no está en la actualidad estandarizado ni validado para la identificación de FCE-R. La comparación con la técnica de biología molecular es importante para la interpretación correcta de los resultados y la obtención de una prueba de rutina reproducible. Sin embargo, las ventajas de la inmunohistoquímica son el mantenimiento de la arquitectura tisular y la posibilidad de localizar el antígeno en la lesión preneoplásica embebida en parafina. Por lo tanto, esta técnica probablemente sea la de mayor aplicabilidad y rentabilidad para el uso de rutina.

En conclusión, el presente estudio es el primero en evaluar la expresión del FCE-R en las lesiones bronquiales clasificadas de acuerdo con OMS/AIECP. Sus hallazgos sugieren que la displasia grave se comporta más como un CIS que como una lesión de bajo grado. El incremento en su tasa de expresión en la displasia grave, el CIS y los tumores microinvasivos en comparación con el epitelio normal, metaplásico y las displasias leve y moderada indican que el FCE-R puede ser un marcador temprano de la transformación maligna. Sin embargo, como la progresión neoplásica requiere factores adicionales, es necesaria la investigación de otros marcadores biológicos para determinar si realmente existe una diferencia biológica entre la displasia leve y la grave

Autoevaluación de Lectura

En las lesiones bronquiales ¿en dónde es mayor la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (FCE-R)?

- A. En las displasias leves.
- B. En el epitelio normal.
- C. En el carcinoma in situ (CIS) y los tumores microinvasivos.
- D. En la metaplasia.

[Respuesta Correcta](#)

PROGRESOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES TESTICULARES GEMINALES

Barcelona, España

Los tumores germinales de testículo son neoplasias de pronóstico excelente y en los últimos tiempos se lograron avances para mejorar la tasa de curación

Actas Urológicas Españolas 26(10): 759-761 Nov 2002

Autores:
Villavicencio Mavrich H

Institución/es participante/s en la investigación:
Servicio de Urología, Fundación Puigvert, Barcelona, España

Título original:
[Progresos en el Tratamiento de los Tumores Germinales de Testículo (TGT)]
Título en castellano:
Progresos en el Tratamiento de los Tumores Germinales de Testículo (TGT)

Introducción

El 90% de los tumores germinales de testículo avanzados de buen pronóstico, según la clasificación de la *International Germ Cell Cancer Conference Group* (IGCCCG), se curan con el esquema de quimioterapia con bleomicina, VP16 y CDDP (BEP). Pero en los pacientes de mal pronóstico, este mismo esquema de tratamiento proporciona menos de 50% de éxitos. Por lo tanto, los objetivos principales de la investigación clínica de los tumores germinales de testículo son intentar reducir la toxicidad en pacientes con buen pronóstico (dada la excelente tasa de curación que tienen) y aumentar la sobrevida en los casos de mal pronóstico.

Reducción de la toxicidad

La correcta estadificación reduce la toxicidad. Los medios de exploración disponibles (principalmente tomografía computada) tienen una alta incidencia de falsos positivos y falsos negativos, lo que conlleva la necesidad de costosas medidas, en tiempo o en toxicidad, o en ambos, para compensar los defectos.

Así, cuando una orquiectomía muestra invasión vascular, con riesgo de recidiva de 30% a 40%, se debería realizar una linfadenectomía de estadificación retroperitoneal o dos ciclos de BEP complementarios. La duda diagnóstica en la evaluación de la enfermedad residual luego de la quimioterapia puede obligar a realizar una resección, quimioterapia adicional o ambas. En ambos casos, la tomografía por emisión de positrones (PET) parece tener valor pronóstico y diagnóstico.

En el estudio de la enfermedad residual posquimioterapia, la PET demostró tener un gran valor predictivo en tumores no seminoma, discriminando fibrosis de teratoma o tumor viable. Su utilidad en el caso de los seminomas es más controvertida. En un estudio realizado, el resultado de la PET condicionó el manejo terapéutico de menos del 50% de los pacientes.

El valor pronóstico de la PET en la afectación retroperitoneal posorquiectomía también debe ser investigado. Un trabajo publicado informó de un valor predictivo positivo del 100%.

Para ayudar a resolver estas cuestiones, recientemente fue aprobado un ensayo de cáncer de testículo en el que se analiza el valor discriminatorio de la PET en cánceres en estadio I con criterios locales de mal pronóstico.

Mejoría de la sobrevida

Pese al éxito conseguido en el tratamiento de los tumores diseminados de células germinales, el 20% de los pacientes no responde y pasan a ser candidatos para tratamientos de investigación.

En los pacientes con tumores germinales de testículo de mal pronóstico, o en los que no responden a la BEP, se requiere de terapias más eficaces. La alternativa disponible en la actualidad consiste en quimioterapias basadas en ifosfamida, a la que responden alrededor del 10% al 15% de los pacientes, y regímenes de quimioterapia a dosis altas, que brinda respuestas positivas en alrededor del 20% al 30% de los pacientes. Nuevos fármacos han abierto más posibilidades de tratamiento, incluso como drogas de primera línea.

Taxol

Es un citostático con actividad en algunas neoplasias sólidas como los cánceres de mama, ovario y pulmón. En el caso de tumores germinales testiculares, se lo probó en pacientes refractarios a CDDP. En combinación con ifosfamida y cisplatino constituye el régimen TIP que obtuvo tasas de respuesta completa de 77% en estudios en fase II de pacientes previamente tratados. En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo aleatorizado comparativo en un grupo de pacientes con tumores germinales de testículo de pronóstico intermedio, en que se compara BEP con una combinación de taxol y BEP. El objetivo es superar la barrera de eficacia del BEP (70% de curaciones en dicho grupo) y establecer su papel como droga de primera línea de tratamiento.

Gemcitabina

Es un fármaco citostático desarrollado en los últimos seis años, con actividad en el cáncer de vejiga y otros tumores sólidos. En el caso de los tumores germinales de testículo proporcionó un 22% de respuestas en pacientes con recidiva luego del tratamiento con quimioterapia a dosis altas. Es una buena opción en la terapia paliativa y su actividad sugiere que podría ser útil en fases precoces de la enfermedad.

Nuevos derivados del platino

El CDDP es el fármaco más activo en los tumores germinales testiculares. Sin embargo, es tóxico y su administración no es posible en situación de insuficiencia renal. En los últimos años han surgido una serie de derivados del CDDP con posible actividad en esta neoplasia. Uno de los fármacos en activa investigación es el oxaliplatino, útil en el cáncer de colon y que, a diferencia del carboplatino, tiene sólo una resistencia cruzada parcial con CDDP. En ensayos en fase II proporcionó 54% de respuestas en combinación con CDDP, ifosfosfamida, bleomicina o VP16. Un ensayo en marcha del grupo alemán de tratamiento de tumores germinales testiculares analiza la combinación de gemcitabina,

oxaliplatino y taxol en pacientes con recaídas tras el tratamiento con BEP, resistentes o no a CDDP.

Biología molecular aplicada al diagnóstico y tratamiento del cáncer de células

germinales La biología molecular en sus vertientes de diagnóstico y tratamiento es uno de los campos que más han crecido en la oncología general en los últimos años. El tumor germinal de testículo, por su excelente pronóstico, ha sido parcialmente marginado de este campo, en beneficio de otras neoplasias. Los estudios citogenéticos de los tumores germinales de testículo coinciden en que los cromosomas alterados con más frecuencia son el 1 y el 12. Pero la alteración más frecuente es el isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 (i12p), que se puede demostrar en 80% de los casos, así como la presencia de material aberrante de este cromosoma por técnicas moleculares más avanzadas en el restante 20%. Si la alteración del cromosoma 12 parece necesaria en la evolución a tumor germinal de testículo (se ha detectado su presencia incluso en CIS¹⁹), ¿podrían existir alteraciones moleculares específicas dentro de los i12+ que marquen diferencias pronósticas o terapéuticas?. El protooncogén c-kit que codifica una proteína de superficie que actúa como un receptor para el factor de crecimiento tirosinquinasa está localizado en 12q, y se expresa en el 100% de Cis, en la mayoría de los seminomas y en 20% de los tumores germinales testiculares no seminomatosos, lo que sugiere un posible papel en el proceso de desdiferenciación tumoral. La expresión de c-kit es también diferente en tumores germinales testiculares prepuberales y del adulto. Su sobreexpresión tiene además valor terapéutico, ya que está disponible en el mercado una molécula inhibidora de c-kit o STI-571. La STI ya demostró respuestas en la leucemia mieloide crónica y sarcomas del estroma gastrointestinal, y se aplicará próximamente en el tratamiento de tumores germinales testiculares refractarios a la quimioterapia.

Conclusiones

El cáncer de células germinales es un tumor curable y de excelente pronóstico. La cirugía agresiva de rescate, cualquiera que sea su localización posquimioterapia ha sido y seguirá siendo determinante para garantizar altas tasas de supervivencia, todo ello reflejo de una actividad investigadora preclínica y clínica que incrementó las tasas de supervivencia hasta el paradigma de la curación, pero desafortunadamente no en el 100% de los casos.

La apertura de la oncología a nuevos campos y tecnologías que ya se aplican puede evitar la muerte de muchos pacientes jóvenes. El cuánto y el cómo influirá en una mayor excelencia clínica en el manejo de estos pacientes se apreciará en los próximos años.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el cromosoma más frecuentemente afectado en los pacientes con tumores germinales testiculares?

- A. El cromosoma 1.
- B. El cromosoma 5.
- C. El cromosoma 8.
- D. El cromosoma 12.

[Respuesta Correcta](#)

● POSIBLES MECANISMOS MOLECULARES DE LAS METASTASIS HEPATICAS DEL CANCER GÁSTRICO

Tokio, Japón.

Las metástasis hepáticas por el cáncer gástrico podrían ser el resultado de la expresión concertada de factor de crecimiento endotelial vascular, integrina $\nu\beta 5$, factor de crecimiento hepático y del factor MET de motilidad en la célula tumoral

Experimental Oncology 24:89-98 Jun 2002

Autores:

Yonemura Y, Endo Y, Bandou E y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Surgical Department of Gastric Cancer, Shizuoka Cancer Center, ShizuokaKen; Experimental Therapeutics, Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa; Virology Division, National Cancer Center Research Institute, Tokio, Japón.

Título original:

[Participation of Hepatocyte Growth Factor (HGF) and MET Autocrine/Paracrine Loop in Liver Metastasis of Gastric Cancer]

Título en castellano:

Participación del Factor de Crecimiento de Hepatocitos y del Loop Autocrino/Paracrino de la Proteína MET en las Metástasis Hepáticas del Cáncer Gástrico

Introducción

El cáncer gástrico sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en el mundo, comentan los autores; el 10% de los pacientes con esta neoplasia presentan metástasis hepáticas. Los mecanismos moleculares que llevan a estas metástasis no han sido aclarados.

En el presente estudio se comparó la expresión de diversos factores potencialmente relacionados con la capacidad de metástasis, incluyendo enzimas que digieren la matriz extracelular, factores de motilidad (como MET, S100A4 y receptor del factor autocrino de motilidad -RFAM-), moléculas de adhesión y factores de crecimiento, en líneas de cáncer gástrico humano y en células derivadas de esas líneas en las que se indujo la capacidad de metástasis hepáticas.

Métodos

Se inocularon líneas de cáncer gástrico humano (AZ-521, TMK-1, MKN-28, MKN-45 y NUGC-3) a ratones atímicos. Al cabo de 10 semanas se sacrificó a estos animales, se obtuvieron células de metástasis hepáticas, se las expandió por cultivo y se las inyectó en un nuevo ratón atímico. La línea AZ-521 fue la única que rindió metástasis hepáticas estables en ciclos repetidos. La línea metastásica derivada fue denominada AZ-H. Para evaluar el potencial metastásico de esta línea en hígado de embriones de pollo se inyectaron las células en los vasos de la membrana corioalantoidea de huevos fertilizados. Para examinar la capacidad de adhesión de las células a la matriz extracelular se utilizó una cámara recubierta con una capa delgada de Matrigel (membrana basal de una línea tumoral experimental). La motilidad celular fue evaluada en la misma cámara, en presencia y en ausencia de anticuerpos anti-MET y de factor de crecimiento de hepatocitos (FCH). Se realizó transcripción inversa acoplada a reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) sobre el ARN total de las líneas AZ-521 y AZ-H para evaluar la expresión de los genes de MET (c-met), FCH, factores de la coagulación, metaloproteinasas de la matriz, integrinas alfa y beta, S100A4, RFAM, etc. La expresión proteica de algunos de estos factores fue evaluada también por *Western blot* sobre lisados celulares. Se utilizaron tumores gástricos de 188 pacientes para la detección de MET por inmunohistoquímica.

Resultados

No hubo diferencias en la tasa de crecimiento *in vitro* entre las líneas AZ-521 y AZ-H. En el hígado de embriones de pollo, el número de nódulos metastásicos por campo microscópico fue significativamente menor con la línea AZ-521 que con la AZ-H (4.3 ± 1.8 Vs. 7.7 ± 3.8). El número de células adheridas a la capa de Matrigel fue significativamente menor con la línea AZ-521 que con la AZ-H (55.9 ± 15.9 Vs. 195.1 ± 24.2 células por campo). En el ensayo de motilidad, el número de células AZ-H que migró a la superficie inferior del filtro embebido en Matrigel fue significativamente mayor

que en el caso de la línea AZ-521. En el medio libre de suero, el número de células AZ-H se incrementó con el agregado de FCH, pero esto no ocurrió con las células AZ-521. De los 41 genes asociados a metástasis evaluados por RT-PCR, las células AZ-H exhibieron mayor expresión de c-met, integrina $\beta 5$, FCH y factor de crecimiento endotelial vascular C (FCEV-C) que las células AZ-521. El análisis por *Western blot* reveló una expresión significativamente mayor de MET en las células AZ-H que en las AZ-521. Se detectó FCH en el sobrenadante de cultivo de las células AZ-H pero no en el sobrenadante de AZ-521. La capacidad de las células AZ-H de invadir el filtro embebido en Matrigel aumentó significativamente por el agregado de FCH en forma dependiente de la dosis, pero fue suprimida totalmente por el agregado de anticuerpos anti-MET. Sólo 1 de los 6 ratones que recibieron inyección intraesplénica de células AZ-H tratadas con anticuerpo anti-MET desarrollaron metástasis. La microscopia de fluorescencia reveló integrina $\alpha \beta 5$ y MET en la membrana celular de las células AZ-H pero no en las AZ-521. Se detectó una fuerte expresión de FCH únicamente en las células AZ-H. El 68% de los 188 tumores gástricos humanos exhibieron inmunorreactividad para MET. Los pacientes con tumores MET positivos tuvieron una incidencia de metástasis significativamente mayor que aquellos con tumores MET negativos (9% Vs. 0%).

Discusión

Los conocimientos actuales sobre cáncer gástrico sugieren que las metástasis hepáticas ocurren por un proceso que implica varias etapas, señalan los autores. La tercera etapa es la unión de las células neoplásicas a las células endoteliales de los sinusoides y a su membrana basal, y la invasión a través de ellas. Los experimentos del presente estudio fueron diseñados para esclarecer los mecanismos de esta última etapa. Se halló un aumento en la expresión de los genes de la integrina $\alpha \beta 5$, el FCEV-C, el FCH y el MET en las células metastásicas AZ-H en comparación con las células parentales AZ-521. Es sabido que la integrina $\beta 5$ es un receptor de la vitronectina, uno de los componentes de la membrana basal. El extracto Matrigel contiene vitronectina, y la mayor eficacia de unión a Matrigel de las células AZ-H podría relacionarse, especulan, con la sobreexpresión de $\alpha \beta 5$. En el estudio se halló también que las células AZ-H sobreexpresan FCEV-C, un potente inductor de la permeabilidad vascular. El FCEV-C excretado por las células AZ-H podría inducir un debilitamiento de la unión mutua de las células endoteliales sinusoidales, llevando a la exposición de la membrana basal subsinusoidal. Es sabido que la proteína MET es un factor de motilidad para las líneas de cáncer gástrico, y que el FCH es un ligando de MET. La línea metastásica AZ-H sobreexpresa simultáneamente MET y FCH, y tiene un poder invasivo significativamente mayor que AZ-521 aun en ausencia de FCH. Estos resultados indican que las células AZ-H pueden invadir a través de la matriz extracelular (Matrigel) por un *loop* autocrino y paracrino de FCH y MET. El establecimiento de metástasis hepática por las células AZ-H, concluyen los autores, podría ser el resultado de la expresión concertada de FCEV-C, integrina $\alpha \beta 5$, FCH y MET. La invasión y proliferación de células AZ-H podría activarse a través de un *loop* autocrino y paracrino de FCH y MET.

RIESGO DE CANCER PULMONAR ENTRE LOS FUMADORES

Seattle, EE.UU.

El riesgo de cáncer pulmonar varía ampliamente entre los fumadores. La aplicación de modelos adecuados de predicción del riesgo puede ser de utilidad tanto para los individuos interesados en someterse a métodos de pesquisa como para los investigadores que diseñan estudios clínicos sobre la prevención del carcinoma pulmonar

Journal of the National Cancer Institute 95(6):470-478 Mar 2003

Autores:

Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Epidemiology and Biostatistics; Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York; Cancer Research Center, Seattle, EE.UU.

Título original:

[Variations in Lung Cancer Risk among Smokers]

Título en castellano:

Variaciones en el Riesgo de Cáncer Pulmonar entre los Fumadores

Introducción

En el cáncer pulmonar no hay un modelo que permita estimar el riesgo absoluto de enfermar de un individuo a partir de su historia de exposición, como existe con el carcinoma de mama. Su aplicación sería de utilidad tanto para la práctica clínica como para la investigación si hubiesen grandes variaciones predecibles en el riesgo de carcinoma pulmonar entre los fumadores. En cambio, sería innecesario si sólo los fumadores tuviesen un alto grado en comparación con los no fumadores. Si bien los programas de detección no han probado sus beneficios, pueden ser importantes tanto para las personas, que podrían equilibrar su probabilidad de enfermar con los daños potenciales secundarios a los hallazgos falsos positivos, como para los estudios clínicos que pueden incorporar los factores predictivos de riesgo a su diseño o determinar si los métodos de identificación muy sensibles como la tomografía computada (TC) llevan al sobrediagnóstico en comparación con las tasas de enfermedad predicha y detectada en la población rastreada. En este trabajo, los autores describieron la elaboración y validación de un modelo de riesgo individual de cáncer pulmonar que puede aplicarse tanto en la práctica clínica como en la investigación, con el objetivo de determinar si el riesgo varía en forma predecible entre los fumadores.

Sujetos y métodos

El modelo derivó de los datos recolectados durante el *Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET), un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado que evaluó el efecto de la suplementación con vitamina A y betacarotenos en la incidencia y mortalidad del cáncer pulmonar. Este trabajo incluyó dos poblaciones, la primera, de 14 254 fumadores empedernidos (hombres y mujeres de entre 50 y 69 años) con antecedentes de consumo de 20 paquetes/año, tanto fumadores actuales como ex fumadores (dentro de los 6 años del enrolamiento) y la segunda, 4 060 hombres expuestos al asbesto (de 45 a 69 años, fumadores actuales o ex fumadores que dejaron su hábito dentro de los 15 años). Un total de 18 314 individuos fueron aleatorizados a recibir placebo o betacaroteno y vitamina A, pero el trabajo se interrumpió en 1996 cuando no se evidenciaron beneficios pero sí posibles complicaciones. En el estudio realizado por los autores se incluyeron los sujetos con una historia documentada de tabaquismo. El modelo se configuró para estimar el riesgo absoluto de que a un individuo se le diagnostique cáncer pulmonar dentro de los 10 años. Se eligió este período porque es probable que sea el tiempo que le lleve a la neoplasia para progresar desde un tamaño indetectable a un estadio no tratable. Se crearon 2 tipos de modelos anuales, uno predijo la probabilidad de ser diagnosticado con esta patología y el otro la probabilidad de que un individuo muera sin haber sido diagnosticado. Luego, se estimó el riesgo a 10 años al ciclarlos repetidamente. Para cada ciclo, se cambiaron gradualmente los valores de los factores predictivos para simular 2 escenarios: la continuidad del tabaquismo (al mismo nivel) y la prolongación de la abstinencia. Ambos tipos de modelos utilizaron métodos y factores predictivos similares como edad, sexo, antecedentes de exposición al asbesto, duración del hábito, cantidad diaria de paquetes de cigarrillos consumida y duración de la abstinencia. Se

utilizó el análisis de regresión proporcional de Cox para estimar las relaciones multivariantes entre los factores de riesgo y la evolución. Se determinó la calibración del modelo por medio de la comparación entre las tasas observadas y las predichas de carcinoma pulmonar por decilos de riesgo y la validez mediante la evaluación de la extensión por la cual los datos obtenidos de 5 centros del estudio CARET podrían predecir los del sexto centro.

Posteriormente, el modelo fue aplicado para valorar la variación en el riesgo de cáncer pulmonar entre los fumadores, para lo cual se analizaron los datos de 300 individuos que participaron voluntariamente en un estudio de TC en la Clínica Mayo. De éstos, 201 reunieron los criterios para ingresar en los trabajos de pesquisa de esta patología (edad entre 55 y 74 años, tabaquismo mínimo de 30 paquetes/año, fumadores actuales o ex fumadores que dejaron su hábito dentro de los últimos 15 años). Por último, todos los valores de p fueron de 2 colas.

Resultados

De los 18 314 individuos enrolados en el estudio CARET entre 1985 y 1994, los autores analizaron los datos de 18 172 con una historia documentada de tabaquismo actual o pasado (14 254 de la cohorte de fumadores empedernidos y 3 918 de los expuestos al asbesto). El promedio de intervalos de observación fue de 13.6 (mediana = 13) con una duración media de 265 días por intervalo (mediana = 200, 120 a 365 días). Para febrero de 2002, la evolución a cáncer pulmonar se estimó para 168 343 personas/año y la de muerte para 169 785 personas/año. A 1 070 sujetos se les diagnosticó un carcinoma de pulmón (tasa de incidencia de 636 por 100 000 personas/año) y 3 175 fallecieron (tasa de mortalidad de 1 870 por 100 000 personas/año). Entre los casos detectados con esta patología, tanto la distribución de los subtipos histológicos como la sobrevida fueron compatibles con las estadísticas nacionales (18% de carcinomas de células pequeñas o microcíticas y 77% de carcinomas no microcíticos, sobrevida mediana luego del diagnóstico de 7.4 meses). Las asociaciones entre los factores de riesgo y la aparición de cáncer pulmonar observadas en el modelo anual de riesgo de esta enfermedad fueron congruentes con las comunicaciones previas. Su calibración por decilos de riesgo y su validación fueron excelentes. La aplicación del modelo entre los participantes del estudio de la Clínica Mayo evidenció que el riesgo de cáncer de pulmón a 10 años varió ampliamente entre los fumadores. Por ejemplo, fue del 0.8% para una mujer de 51 años que fumó 1 paquete por día por 28 años y dejó de hacerlo 9 años antes (percentilo 5) y del 15% para un hombre de 68 años que fumó 2 paquetes por día por 50 años y continuó haciéndolo (percentilo 95). El riesgo de aparición de un carcinoma pulmonar estimado a 10 años para la primera es menor del 1% (el de un individuo de similar edad que nunca fumó es de 0.07%), mientras que el del segundo es de un 11% (1 en 9) si deja de fumar en forma inmediata y de un 15% (1 en 7) si continúa con su hábito al ritmo actual. Aun dentro del subgrupo de 201 individuos elegibles para los trabajos de detección, el riesgo varió ampliamente. Por ejemplo, el 8% de los cánceres ocurrirá en un cuarto de los sujetos que tienen un bajo riesgo, mientras que el 50% lo hará en un cuarto de las personas con un riesgo elevado.

Discusión

Comentan los autores que hay una amplia percepción entre la población acerca de que la detección temprana del cáncer pulmonar mejora la sobrevida, mientras que las consecuencias negativas de los falsos positivos obtenidos con la pesquisa están subestimadas. El modelo de predicción de riesgo descrito en este estudio puede ayudar a los pacientes a ubicarse dentro del espectro de riesgo de carcinoma de pulmón, de modo que participen en el rastreo sólo aquellos con alta probabilidad de aparición de esta patología. Además, este trabajo sugiere que el modelo puede ser un adyuvante útil en los ensayos clínicos de prevención del cáncer, al permitir a los investigadores identificar los sujetos de alto riesgo y de este modo reducir el tamaño de la muestra o la duración del estudio sin sacrificar el poder estadístico. Como limitaciones del modelo señalan que no distingue entre los diferentes tipos histológicos del cáncer pulmonar y es relevante sólo para un subgrupo de individuos de alto riesgo (de 50 años o más y con antecedentes de tabaquismo).

En conclusión, el modelo de predicción de riesgo y los estudios paralelos de otras neoplasias apoyan la hipótesis de que el riesgo de cáncer es extremadamente variable en la población general. El presente modelo puede identificar los diferentes riesgos entre las personas y de este modo puede ser útil tanto para los investigadores como para los

pacientes, quizás en forma similar a lo que ocurre con los carcinomas de colon y de mama.

Autoevaluación de Lectura

Según el modelo aplicado por los autores, ¿cuál es el riesgo estimado a 10 años de aparición de un cáncer pulmonar en un individuo de 68 años fumador de 2 paquetes de cigarrillos/día desde hace 50 años?

- A. 10%.**
- B. 15%.**
- C. 1%.**
- D. 0.07%.**

[Respuesta Correcta](#)

Trabajos Distinguidos, Serie Oncología,
integra el Programa SIIC-ASARCA de Educación Médica Continuada