

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen **47**
Volume

Número **2**
Number

Marzo-Abril **2004**
March-April

Artículo:

Cáncer pulmonar (1^a. de 2 partes)

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Monografía

Cáncer pulmonar (1^a. de 2 partes)

Sergio Sánchez Enríquez,¹ Ramón Franco Topete,² Luis Javier Flores Alvarado,³ Abraham Zepeda Moreno⁴

¹ Profesor de la Cátedra de Bioquímica, CUCS U de G.

² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca.

³ Academia de Bioquímica, CUCS U de G.

⁴ CUCS U de G.

Resumen

En México, el cáncer de pulmón (CAP) es la primera causa de muerte por neoplasia, el factor de riesgo principal para el CAP es el tabaquismo ya que está presente en el 90% de los casos; adicionalmente, se han identificado polimorfismos enzimáticos que influyen en la eliminación y activación de xenobióticos encontrados en el humo del cigarro. El CAP tiene una gran variedad de presentaciones clínicas que dependen de la ubicación del tumor y de su estirpe histológica, entre ellas se encuentran signos y síntomas de vías respiratorias bajas, los síndromes paraneoplásicos, manifestaciones cutáneas y otras, que se manifiestan en diferentes etapas de la enfermedad. Para hacer el diagnóstico de esta enfermedad, es esencial realizar una historia clínica y exploración física completas las cuales pueden sugerir fuertemente la presencia de esta malignidad para proceder después de la utilización de métodos específicos como lo son la citología de esputo, biopsia, histoquímica e inmunohistoquímica. De acuerdo al tipo de celularidad encontrada y su clasificación es el pronóstico que el paciente tendrá así como el tipo de tratamiento que será empleado.

Palabras clave: *Tumores bronquiales, tabaquismo, citología del esputo.*

Summary

Lung cancer is the first cause of death by malignancies in Mexico, the principal risk factor for lung cancer is smoking because is present in about 90% of the cases, additionally, it has been identified enzymatic polymorphism that influence in the activation and elimination of xenobiotics found in the smoke of the cigar. Lung cancer has a wide range of clinical presentations that depends of the tumor location and the cells lineage, those presentations appears in low airways, the paraneoplastic syndromes, skin manifestations and others that are manifested in different stages of the sickness. For diagnosis, it is essential to make a thorough clinic history and physical exploration, which strongly suggest the presence of this malignancy. Additionally sputum cytology, biopsy, histochem-

ical stains and immunohistochemistry are used. Prognostic depends of the cell lineage, patient classification and the treatment used.

Key words: *Smoking, bronchial tumors, sputum cytology.*

Introducción

El término cáncer de pulmón es utilizado para tumores que se desarrollan a partir del epitelio respiratorio (bronquios, bronquiolos y alvéolos).

En México, el carcinoma de pulmón (CAP) en el año 2000 afectó mortalmente a 1,994 mujeres y a 4,230 hombres, lo cual coloca a esta enfermedad como la causa número 13 de mortalidad general y como la principal neoplasia mortal en este país.¹

La frecuencia del cáncer pulmonar tiene una relación directa con la edad, se observa un incremento marcado a partir de los 45 años y su pico máximo de presentación sucede en personas mayores de 70 años.

Los tipos histológicos mayores del CAP son:⁵

- Carcinoma de células escamosas
- Adenocarcinoma
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma de células grandes
- Carcinoma adenoescamoso
- Tumor carcinoide
- Carcinoma del tipo de glándulas salivares
- Carcinoma no especificado

Etiopatogenia

Existen múltiples causas documentadas como etiología del CAP. Entre ellas hidrocarburos aromáticos, nitrosamidas, polonio, arsénico, asbesto, clorometiléter, y otros. De estas causas, la principal es el tabaquismo, el cual se encuentra reportado en el 87% de los casos.^{6,7} Por lo tanto, es lógico que los esfuerzos para reducir este padecimiento se centren en la disminución del tabaquismo (figura 1).

Se han identificado más de 4,000 agentes químicos en el humo del cigarro, de los cuales alrededor de 60 son carcinogénicos. De éstos, los encontrados con mayor frecuencia son aldehídos y otros componentes orgánicos volátiles como el benceno y butadieno, que tienen concentraciones de 10-1000 μg por cigarrillo. Sin embargo, los principales causantes del cáncer son los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) como el benzopireno (BP), las N-nitrosaminas en especial las específicas.

Mieloperoxidasa (MPO)

El reclutamiento de neutrófilos dentro del tejido pulmonar sucede luego de la exposición a agentes dañinos que aumentan el riesgo para el CAP, entre ellas se encuentran las partículas del humo del tabaco, infecciones, asbestos y ozono.^{17,28} Luego de la agresión inmunológica y química, los neutrófilos liberan MPO lo que provoca una quemadura en el epitelio respiratorio que incrementa el consumo de oxígeno y la producción del radical superóxido y otras especies reactivas de oxígeno dependientes de NADPH (fosfato de nicotinamida adenina dinucleótida).²⁸

La MPO (mieloperoxidasa) está presente en gránulos dentro de los neutrófilos y cataliza la producción de ácido hipocloroso, un potente oxidante bacteriotóxico (oxidante que puede atacar moléculas endógenas incluyendo el ADN). La MPO activa metabólicamente un amplio rango de mutágenos del tabaco y contaminantes del ambiente a metabolitos dañinos para el ADN, entre las que se incluyen aminas aromáticas, los promutágenos derivados del HAPs y aminas heterocíclicas.

Se han encontrado en cinco estudios asociaciones entre algunos polimorfismos de la MPO y el CAP, aunque los resultados varían considerablemente entre ellos. Otros estudios realizados en diferentes grupos étnicos han mostrado que los individuos que poseen el polimorfismo A/A (8-10% de la población), presentan una reducción importante (de hasta el 50%) en el riesgo para padecer CAP comparados contra aquellos que poseen el polimorfismo G/G.^{23,31} Un estudio en Berlín sugirió que cualquiera de los dos polimorfismos era un factor de protección para el CAP.³⁰ Un estudio de casos y controles anidado en un ensayo clínico, no mostró evidencia de asociación entre los genotipos de MPO y el riesgo para presentar CAP, excepto en hombres mayores de 64 años en los que se encontró que los alelos A/G o A/A están asociados con un incremento del riesgo.³²

Genes de reparación de ADB

ERCC y XRCC

La vía denominada reparación por escisión de bases (REB) es una de las más importantes para la remoción de múltiples

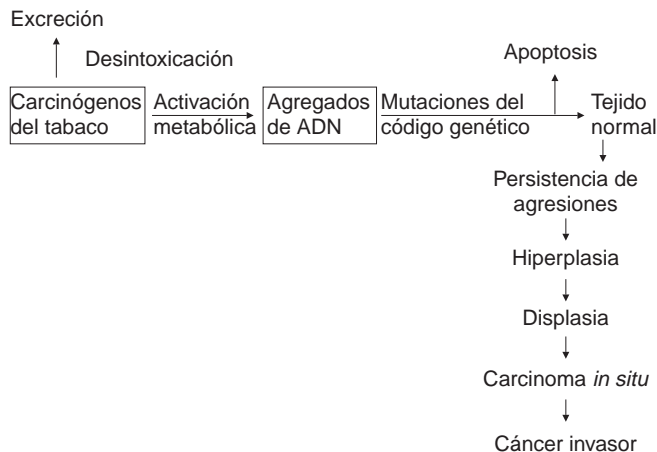


Figura 1. Esquema que muestra la progresión del daño tisular mediado por la activación metabólica de compuestos que agregan al ADN provocando que éste pierda su funcionalidad y por lo tanto una consecuente evolución hacia el cáncer invasivo. Es necesaria una exposición crónica a carcinógenos del tabaco que se manifiesta con un CAP décadas después.

lesiones estructurales del ADN, incluyendo las ocasionadas por el cigarro. Este complejo proceso de reparación del ADN involucra aproximadamente 30 proteínas que reconocen el daño en las secuencias, remodelación de la cromatina, corte de la hebra dañada en ambos lados de la lesión, escisión de los oligonucleótidos que contienen el daño, síntesis de ADN y el cierre de las mallas en los sitios de reparación.

Tres enfermedades raras autosómicas recesivas, se han asociado con una actividad inadecuada del REB: síndrome de Cockayne (CS), el xeroderma pigmentoso (XP), tricotio-distrofia (TTD), de éstas, la enfermedad más estudiada es el XP. Siete diferentes genes de REB se han identificado y corrigen siete distintos grupos de complementación genética XP (XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF y XPG).¹⁷

Cierto número de genes que corrigen defectos en el REB han sido llamados como genes de reparación por escisiones complementarias cruzadas (ERCC del inglés: *excision repair cross-complementing*). Los genes responsables de los grupos XP, B, D, F y G se identifican como ERCC3, ERCC2, ERCC4 y ERCC5, respectivamente. ERCC1 no está asociado a XP, CS o TTD. Mientras que las mutaciones en ERCC6 se han asociado al síndrome de Cockayne.

Se ha asociado una capacidad reducida para la reparación del ADN con un aumento de 5.7 veces en el riesgo para desarrollar CAP. Una reducción en la expresión de ERCC5 se asocia de manera significativa con el aumento en las probabilidades de tener CAP, por el contrario ERCC1 y ERCC3 no están asociados.

De los polimorfismos de XCC1 (Arg194Trp, Arg280His y Arg399Gln) se ha encontrado que sólo el alelo Arg280His se asocia al cáncer de pulmón.¹⁷ Un estudio realizado por Divine

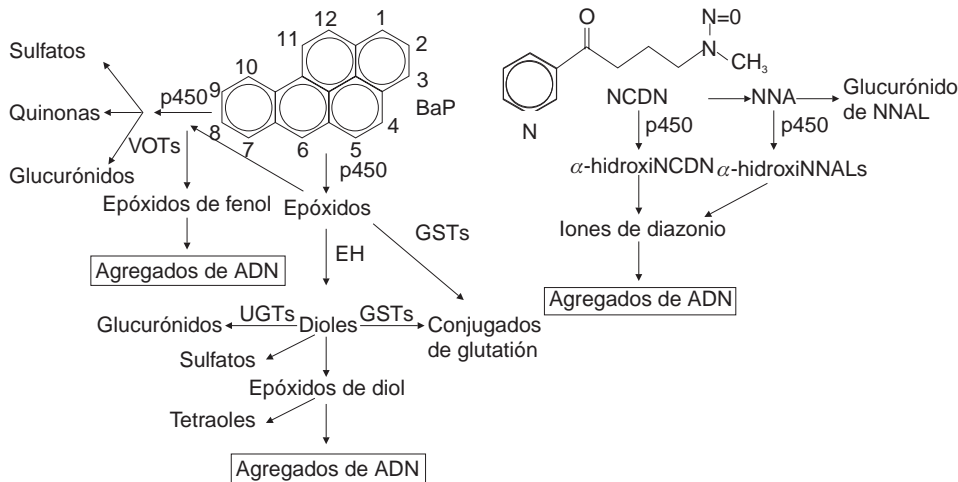


Figura 2. Vías metabólicas de los benzopirenos y NCDN. EH, epóxido hidrolasa; BaP, benzopireno; GTS, glutatión S-transferasa, NNAL, 4 metinitrosamina-1-3-piridil-1-butanol, UGT, UDP-glucuronil transferasa; p450, citocromo p450.

y col. reportó que los poseedores del genotipo Gln/Gln en XCC1 y el polimorfismo Arg399Gln se asocia a un incremento significativo en las probabilidades para padecer adenocarcinoma de pulmón en poblaciones hispanas y no hispanas.

En conclusión, una reducción en la expresión del gen de REB y una baja capacidad de reparación de ADN se asocia a un incremento en el riesgo para padecer cáncer de pulmón mientras que la mayoría de los polimorfismos no lo están.

Glutatión peroxidasa 1 (CPX1) y la oxoguanina ADN glucosilasa 1 humana (OGG1h).

Muchos mecanismos operan para minimizar la acumulación de 8 hidroxiguanina (OH⁸G) en el genoma. La lesión *per se* es la lesión más común producida por radicales libres. Las defensas primarias del organismo para el exceso de OH⁸G en el genoma incluyen antioxidantes y enzimas como la glutatión peroxidasa.^{33,34} La GPX1 es la forma citosólica más frecuente, pero otras isoenzimas se encuentran en la sangre y en las membranas fosfolipídicas. GPX1 y OGG1h se localizan en la región cromosómica 3p (3p21 y 3p25/6 respectivamente), ambas enzimas son objeto frecuente de pérdida temprana de heterocigosidad durante el desarrollo del cáncer de pulmón.¹⁷

Polimorfismos de genes supresores de tumores

Muchas anomalías genéticas suceden en el proceso de inducción al CAP, entre ellas se refieren: pérdida de la heterocigosidad, alteraciones microsatelitales, mutaciones en el oncogen RAS, la amplificación del oncogen de MYC, expresión de BCL2, mutaciones en genes supresores de tumo-

res como el p53, RB, p16 y FHIT y la expresión de la actividad telomérica, entre otros (figuras 1 y 2).^{35,36}

El gen supresor de tumores p53 es uno de los genes más frecuentemente afectados en todos los tipos de cáncer en humanos y hasta el 56% de los CAPs se encuentran asociados a mutaciones en p53.^{17,36-37} Estudios recientes han demostrado que la forma silvestre de p53 tiene efectos antiproliferativos mediados por la estimulación de una proteína (p21) que inhibe la actividad de la cinasa ciclina dependiente y por lo tanto la división celular. Algunos análisis realizados en tejidos somáticos han dejado ver que muchos cánceres humanos pierden los alelos de la forma silvestre de p53 y el alelo mutante es retenido, lo que le confiere ventajas de crecimiento a las células escamosas en comparación con el adenocarcinoma, pudiendo ser el resultado de una exposición mayor al tabaco en dichos pacientes. El gen de p53 se localiza en el cromosoma 17p13. El polimorfismo pro-alelo p53 se ha vinculado epidemiológicamente a cánceres de mama y relacionados al tabaco.

Hasta la fecha muchos polimorfismos en el gen de p53 han sido reportados y en especial el polimorfismo del codón 72 en el cuarto exón de p53 está asociado con el CAP.¹⁷

Signos y síntomas

No existen signos o síntomas que sean específicos para el diagnóstico del CAP. De hecho algunos síntomas que son encontrados en pacientes que padecen CAP pueden manifestarse en otras personas fumadoras que tienen alguna otra afección. Los síntomas y signos del CAP se relacionan estrechamente con la localización, el tamaño del tumor primario, estirpe histológica y la presencia o no de metástasis. Los

síntomas más comunes son la tos, hemoptisis y disnea. De hecho puede descubrirse accidentalmente la lesión por medio de una radiografía tomada en un paciente asintomático, aunque esto es raro. El crecimiento del tumor en algún bronquio generalmente provoca tos, disnea y ocasionalmente estridor. Habitualmente la hemoptisis es moderada con esputo rayado en sangre. En el caso de que exista obstrucción de la vía aérea dará por resultado una neumonía. Si la pleura se ve afectada, se genera dolor pleural y derrame. Algunos signos están asociados con la extensión local del tumor, como es el síndrome de la vena cava superior que ocasiona edema en la cara, cuello y hombros, debido a la compresión de la vena cava superior por el crecimiento tumoral. También puede existir el síndrome de Pancoast (dolor de hombros o brazos), ocasionado por la compresión del plexo braquial por una extensión apical del tumor, así como el síndrome de Horner por destrucción de los comunicantes blancos de la cadena simpática. El crecimiento de la tumoración y de los ganglios mediastínicos ejercen presión sobre los nervios laríngeos, provocando cambios en la voz. Los síntomas de metástasis se relacionan con la localización de los mismos, siendo los sitios más comunes de metástasis el hígado, cerebro, huesos y glándulas suprarrenales. Los pacientes que tienen afección cerebral, se presentan con dolores de cabeza, disminución de la capacidad mental, convulsiones y signos de encefalopatía, entre otros. Las lesiones en huesos, generalmente son muy dolorosas. La afección hepática puede ocasionar dolor abdominal y eventualmente ictericia. Otros síntomas inespecíficos son la fatiga y la pérdida de peso.³⁸

Síndromes paraneoplásicos

Un apartado importante de esta enfermedad son los síndromes paraneoplásicos provocados por el CAP. Un síndrome paraneoplásico es un grupo de trastornos malignos asociados a una función orgánica específica del hospedero, que reflejan comunicaciones patológicas entre las células tumorales y las células del individuo desde un tumor primario y sus metástasis. Este término es utilizado para describir los efectos indirectos del cáncer secundario a la producción de hormonas biológicamente activas, factores de crecimiento y algunas sustancias no identificadas o secundarias a interacciones antígeno-anticuerpo inducidas por el tumor.³⁹

Síndromes paraendocrinos

Los tres síndromes paraendocrinos observados en el CAP son el síndrome de Cushing ectópico, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) e hipercalcemia maligna. Otras sustancias se producen a partir de cáncer broncogénico, entre ellas el péptido auricular natriurético, el factor de crecimiento transformante β , interleucina-1 α , fac-

tor estimulante de colonias de los granulocitos, factor de necrosis tumoral, gonadotropina coriónica humana y otros.

Síndrome de Cushing ectópico

Del 20 al 30% de los casos de síndromes de Cushing tienen su causa en la producción ectópica de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). El CAP es una de las causas de esta producción ectópica en casi el 50% de las veces. La mayoría está causada por el carcinoma de células pequeñas, aunque los tumores carcinoides y otros de células no pequeñas también son responsables.⁴⁰⁻⁴⁵ El pulmón humano produce pequeñas cantidades de propiomelanocortina (POMC). La propiomelanocortina es convertida a proACTH, ACTH, lipotropina, péptido N-terminal de POMC y endorfina β .⁴³ Debido a que el CAP es una enfermedad agresiva que conduce rápidamente a la muerte, las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing ectópico, en general son poco notorias pues hay un tiempo de exposición menor a la ACTH, por lo que, los individuos afectados con este paraneoplásico, raramente desarrollan el síndrome completo.⁴⁶⁻⁴⁹ Los signos y síntomas más comúnmente reportados son edema periorbitario, miopatía proximal, facies de luna llena y pérdida de peso en lugar de ganancia.⁴⁹ La hipopotasemia, alcalosis e hiperglucemia están presentes en la mayoría de los pacientes.^{40,44-50}

Referencias

1. Secretaría de Salud México; Mortalidad general y mortalidad general por sexos. 2000
2. Secretaría de Salud México; Mortalidad hospitalaria según causa de defunción y grupos de edad, lista condensada por estados 2000.
3. Medina F, Salazar M. Frecuencia y patrón cambiante del cáncer pulmonar en México. *Sal Pub Méx* 2000; 42: 333-336
4. Medina F, Barrera R, Morales J, Echevoyen R, Chavarría J, Rébora F. Primary lung cancer in Mexico city: a report of 1,019 cases. *Lung Cancer*. 1996; 14: 185-193.
5. Travis W. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23: 65-81.
6. American Cancer Society. Tobacco use. In *American Cancer Society. Cancer facts & figures 2001*. Atlanta, GA: American Cancer Society. 2001: 29-32
7. Billello K, Murin S, Matthay R. Epidemiology, etiology and prevention of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23: 1-25
8. Stephen S. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 2002; 3: 461-469
9. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1194 - 1210.
10. Schuller H, McGavin M, Orloff M, Riechert A, Porter B. Simultaneous exposure to nicotine and hyperoxia causes tumors in hamsters. *Lab invest* 1995; 73: 448-56.
11. Tang D, Phillips DH, Stampfer M et al. Association between carcinogen-DNA adducts in white blood cells and lung cancer risk in the physicians health study. *Cancer Res* 2001; 61: 6708-6712.
12. Hanawalt PC. Controlling the efficiency of excision repair. *Mutat Res* 200; 485: 3-13.
13. Memisoglu A, Samson L. Base excision repair in yeast and mammals. *Mutat Res* 2000; 451: 39-51
14. Norbury CJ, Hickson ID. Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 367-401

15. Pegg AE. Repair of O⁶-alkylguanine by alkyltransferases. *Mutat Res* 2000; 462: 83-100.
16. Wei Q, Cheng L, Amos CL et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1764-1772.
17. Chikako K, Akiko O, Taro S, Sanae F, Julian M H. Genetic polymorphisms and lung cancer susceptibility: a review. *Lung Cancer* 2002; 37: 241-256.
18. Chen S, Xue K, Xu L, Ma G, Wu J. Polymorphisms of the CYP1A1 and GSTM1 genes in relation to individual susceptibility to lung carcinoma in Chinese population. *Mutat Res* 2001; 458: 41-47
19. Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Kawajiri K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993; 53: 2994-2999.
20. Hassett C, Aicher L, Sidhu JS, Omiecinski CJ. Human microsomal epoxide hydrolase: genetic polymorphism and functional expression *in vitro* amino acid variants. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 421-428.
21. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; 105: s791-799.
22. To-Figueras J, Gene M, Gomez-Catalan J et al. Lung cancer susceptibility in relation to combined polymorphism of microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase P1. *Cancer Lett* 2001; 173:155-162.
23. London SJ, Smart J, Daly AK. Lung cancer risk in relation to genetic polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase among african-americans and caucasians in Los Angeles County. *Lung Cancer* 2000; 28: 147-155.
24. Persson I, Johansson I, Lou YC et al. Genetic polymorphism of xenobiotics metabolizing enzymes among chinese lung cancer patients. *Int J Cancer* 1999; 81: 325-329.
25. Yin L, Pu, Liu TY et al. Genetic polymorphism of NAD(P)H quinine oxidoreductase, CYP1A1 and microsomal epoxide hydrolase and lung cancer risk in Nanjing, China. *Lung Cancer* 2001; 33: 133-141.
26. Wu X, Gwyn K, Amos CI et al. The association of microsomal epoxide hrydolase polymorphisms and lung cancer risk in african-american and mexican-americans. *Carcinogenesis* 2001; 22: 923-928.
27. Benhamou S, Reinikainen M, Bouchardy C et al. Association between lung cancer and microsomal epoxide hydrolase genotypes. *Cancer Res* 1998; 58: 5291-5293.
28. Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O et al. Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* 1979; 97: 149-206.
29. Le Marchand L, Seifried A, Lum A, Wilkens LR. Association of myeloperoxidase 463G a polymorphism with lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:180-184.
30. Cascorbi I, Henning S, Brockmoller J et al. Substantially reduced risk of the aerodigestive tract in subjects with variant-463A of the myeloperoxidase gene. *Cancer Res* 2000; 60: 644-649.
31. Schabath MB, Spitz MR, Zhang X et al. Genetic variants of myeloperoxidase and lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1163-6.
32. Misra RR, Tangrea JA, Virtamo J et al. Variation in the promoter region of the myeloperoxidase gene is not directly related to lung cancer risk among male smokers in Finland. *Cancer Lett* 2001; 164: 161-167.
33. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344: 721-724.
34. Wang D, Kreutzer DA, Essigmann JM. Mutagenicity and repair of oxidative DNA damage: insights from studies using defined lesions. *Mutat Res* 1998; 400: 99-115.
35. Wistuba IJ, Lam S, Behrens C et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1366-1372.
36. Sekido Y, Fong KW, Minna JD. Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1378: F21-F59.
37. Oliner JD. The role of p53 in cancer development. *Sci Am* 1994; Sept-Oct: 16-24.
38. Robert C. Lung cancer: a review. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 611-642.
39. Sarah B, Einat T, Nitsan M, Jonathn S. Cutaneous manifestations of internal malignancies. *Clinics in dermatology* 2001; 19: 290-297.
40. Robert B, Peter M, Alejandro C. Paraneoplastic syndromes associated with bronchogenic carcinoma. *Clin Chest Med* 2002; 23:257-64
41. Imura H, Matsukura S, Yamamoto H et al. Studies on ectopic ACTH-producing tumors: clinical and biochemic features of 30 cases. *Cancer* 1975; 35 (part 2): 1430-1437
42. Jex RK, van Heerden JA, Carpenter PC et al. Ectopic ACTH syndrome: diagnosis and therapeutic aspects. *Am J Surg* 1985; 149: 276-282.
43. Stewart PM, Gibson S, Crosby SR et al. ACTH precursors characterize the ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol-Oxford* 1994; 40: 199-204.
44. Collichio FA, Woolf PD, Brower M. Management of patients with small cell carcinoma and the syndrome of ectopic corticotropin secretion. *Cancer* 1994; 73:1361-1367.
45. Delisle L, Boyer MJ, Warr D et al. Ectopic corticotropin syndrome and small cell carcinoma of the lung: clinical features, outcome, and complications. *Arch Intern Med* 1993; 153: 746-752.
46. Dimopoulos MA, Fernandez JF, Samaan NA et al. Paraneoplastic Cushing's syndrome as an adverse prognostic factor in patients who die early with small cell lung cancer. *Cancer* 1992; 69: 66-71.
47. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK et al. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992 10: 21-27.
48. Winquist EW, Laskey J, Crump M et al. Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production. *J Clin Oncol* 1995; 13: 157-164.
49. Graus F, Dalmau J, Rene R et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2866-2872.
50. List AF, Hainsworth JD, Davis BW et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 4: 1191-1198.

