

Oncología clínica, genómica y epigenómica en cáncer broncogénico. Parte I*

CÉSAR MISAEL CERECEDO-ZAPATA[†]
DIEGO LIMÓN RIVAS[†]
ROSARIO GONZAGA PÉREZ[†]
RAFAEL SERRANO-RAMÍREZ[†]
ALDO ÁLVAREZ MORÁN[§]
JOSÉ LUIS TÉLLEZ BECERRA[§]
FEDERICO ÁVILA-MORENO^{†,II} ✉

* Artículo apoyado por el Proyecto de Investigación Básica. CONACYT # 53643.

† Departamento de Investigación en Microbiología, Unidad de Investigación. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

§ Subdirección de Cirugía, INER.

II Departamento de Investigación en Bioquímica, Unidad de Investigación, INER.

Trabajo recibido: 05-XI-2009; aceptado: 09-II-2010

Conflicto de intereses: ninguno

RESUMEN

El cáncer broncogénico continúa siendo un grave problema de salud pública en México y a nivel mundial, ocupando la primera causa de muerte por neoplasias malignas en ambos géneros. Dicho panorama es debido a la falta de un diagnóstico

Palabras clave: temprano, motivada por la baja especificidad del cuadro clínico y la escasa sensibilidad de los métodos diagnósticos en estadios tempranos. Los carcinomas pulmonares se dividen en dos grupos: carcinomas pulmonares de células pequeñas y carcinomas pulmonares de células no-pequeñas, siendo este último el más frecuente con 80% de los casos.

Key words: Lung cancer, genetic markers, genomics, epigenomics. Entre los factores de riesgo asociados destacan: tabaquismo, exposición a asbesto, radiación, hidrocarburos policíclicos, $PM_{2.5}$, PM_{10} , etc., así como factores protectores como la alta ingesta de boro, terapia de reemplazo hormonal y consumo abundante de frutas y vegetales, estos últimos actualmente en controversia. Con relación al inicio del tratamiento químico y/o radioterapéutico, el paciente debe ser estadificado conforme a la clasificación TNM, donde se distinguen dos grupos, aquéllos be-

ABSTRACT

Bronchogenic carcinoma remains a serious public health problem in Mexico and worldwide, representing the first cause of death due to malignant neoplasms in both genders. This situation is motivated by the lack of an early diagnosis due to the low specificity of clinical data and the low sensitivity of diagnostic methods in early stages. Lung carcinomas are divided in two groups: small cell lung carcinomas and non-small cell lung carcinomas, the last being the most frequent type comprising 80% cases. Associated risk factors include: tobacco habit, exposure to asbestos, radiation, polycyclic hydrocarbons, $PM_{2.5}$, PM_{10} , etc., as well as protective factors such as a high ingestion of boron, hormone replacement therapy and abundant intake of fruits and vegetables, though these last are still in controversy. With relation to the beginning of chemotherapy and/or radiotherapy, the patient must be staged according to TNM classification, where two groups are distinguished, those benefited by surgery and those with unresectable tumors. Although several internationally described therapeutic schemes exist, until now they offer no significant advantages over those recommended by the American Society of Clin-

neficiados por cirugía y aquéllos con tumores considerados irresecables. A pesar de distintos esquemas terapéuticos internacionalmente descritos, ninguno a la fecha ofrece ventajas significativas sobre los recomendados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica. Sin embargo, se tienen resultados alentadores provenientes de la investigación básica y clínica que, mediante el uso de herramientas de análisis masivo del genoma, han identificado marcadores genéticos y epigenéticos predictores de respuesta al tratamiento, sobrevida, recaídas, etc., mismos que están en espera de ser aceptados como normadores del tratamiento en carcinoma broncogénico.

ical Oncology. Nevertheless, there are encouraging results from basic and clinical research that through massive genome analysis have identified genetic and epigenetic markers associated with the prediction of response to therapy, survival, relapses, etc., and that await to be accepted as guiders for the treatment of bronchogenic carcinoma.

ONCOLOGÍA PULMONAR

Cáncer pulmonar

El cáncer pulmonar es un grave problema de salud pública a nivel mundial debido a su alta incidencia y letalidad. En México, causa altos costos económicos, tanto para instituciones del sector salud como del sector productivo con un costo anual promedio por paciente mayor a \$100 mil, de acuerdo con proyecciones del sector salud en 2001. Dichas estimaciones por paciente a nivel nacional, incluyen entre otros gastos, atención hospitalaria especializada, servicios de oncología clínica, quirúrgica y quimioterapia.¹ Este panorama es debido, en parte, a la incapacidad de los servicios de salud para ofrecer un diagnóstico y tratamiento oportunos. Al respecto, se sabe que un paciente diagnosticado en estadios clínicos tempranos, con hallazgo radiográfico de imagen de tórax de nódulo pulmonar solitario asintomático, posee mayor índice de respuesta a tratamiento tanto quirúrgico como quimio y/o radioterapéutico cercano al 70%. En contraste, sólo el 15% de pacientes responden parcialmente en estadios avanzados con pobre índice de sobrevida de acuerdo con reportes de Estados Unidos² y México.³ Reportes de Estados Unidos (1997) han señalado un índice de sobrevida de cinco años (clasificación TNM, sexta edición) cercano al 5% para el estadio clínico IIIB y prácticamente nulo (1%) para estadios IV; en contraste con el alto índice de sobrevida alcanzado por pacientes diagnosticados en estadios clínicos tempranos IA

(61%); IB (38%); y IIA (34%), mientras que para estadios IIB y IIIA son de 24 y 13%, respectivamente.²

Estos datos, desde el punto de vista epidemiológico, se relacionan con diversas causas de exposición a factores de riesgo, aunado a la baja especificidad del cuadro clínico de los pacientes debido, en parte, a la baja sensibilidad de los métodos diagnósticos empleados durante la etapa asintomática. Así, en la actualidad no se ofrece solución alguna, lo que conlleva a altos índices de mortalidad y baja eficiencia terapéutica.

Tipos histológicos

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer pulmonar puede dividirse en dos grandes grupos: carcinomas pulmonares de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) y carcinomas pulmonares de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés). Los cuales y de acuerdo con distintos reportes señalan al grupo NSCLC con cerca del 80% de todos los casos de cáncer pulmonar, integrado a su vez por tres tipos histopatológicos principales: carcinoma de células grandes (LCC), carcinomas epidermoides o carcinomas de células escamosas (SCC) y adenocarcinomas (AD); abarcando el SCC y AD, cerca del 85% de todos los casos de NSCLC.⁴ En México, dicha incidencia se conserva de acuerdo con datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas.⁵

No obstante que SCC y AD poseen diferencias en cuanto a la evolución clínica de los pacien-

tes y/o asociación a factores de riesgo como el tabaco,⁶ los esfuerzos clínico-quirúrgicos y terapéuticos permanecen genéricos y ampliamente inefectivos, muy lejos de contrarrestar los elevados índices de mortalidad y pobres índices de sobrevivencia.

Hoy, la clasificación histopatológica de tumores pulmonares y pleurales propuesta por la OMS y la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer Pulmonar (conocida como WHO/IASLC [realizada en 1999]), considera a esta neoplasia como un conjunto de tumores epiteliales.⁷ Esta clasificación incluye tanto lesiones precursoras como preinvasoras, las cuales juegan un papel interesante en el cáncer pulmonar al representar lesiones del epitelio bronquial con capacidad de progresar hacia los principales tipos histológicos de cáncer pulmonar; p. ej., la hiperplasia adenomatosa atípica comúnmente encontrada en zonas periféricas del pulmón, representa el precursor de tumores tipo AD en el 23.2% de los casos, no obstante su alta heterogeneidad histológica.⁷

En nuestro país, estudios retrospectivos (1971 a 1990) sobre la prevalencia del tipo histopatológico señalaron en una muestra de 923 casos del Hospital General de México para el género masculino, 34.2% del tipo SCC y 28.4% del AD; mientras que en el femenino, 28.9% correspondieron a SCC y 38.9% al AD.⁸

Estimaciones del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas durante un período de 40 años muestran un cambio en el tipo histológico predominante, como el reemplazo del tipo histológico SCC por el tipo AD. Dicho análisis incluyó pacientes bajo atención médica a partir de 1957 a 1996, encontrando que la incidencia de AD se modificó gradualmente por década, representando en 1957-1966, 21%; 1967-1976, 14%; 1977-1986, 41%; alcanzando en 1987-1996, 62%. En contraste, el tipo SCC disminuyó su incidencia durante el mismo período de tiempo a partir del 61%, pasando por 36%, hasta alcanzar 26%.⁹ Esta información resulta congruente con la reportada a nivel mundial con la disminución en la predominancia del tipo histológico SCC y aumento del tipo AD.¹⁰ En México, en datos más recientes (2000 a 2002), se confirma también esta apreciación con el 49% de casos del tipo AD; 19%, SCC; 16%, SCLC; y 14%, metastáticos no-primarios pulmonares.²

Adicional al diagnóstico histopatológico de neoplasias pulmonares, se ha intentado predecir el tipo histológico de lesiones neoplásicas bronquiales a partir de estudios de imagen; sin embargo, este método ha mostrado una mínima certeza sobre los resultados definitivos que ofrece el estudio histopatológico de una biopsia pulmonar.²

Epidemiología en cáncer pulmonar

En 2005, a nivel mundial, fueron reportadas aproximadamente 7.6 millones de defunciones por algún tipo de cáncer, considerando 40% de estas muertes prevenibles. En México, ese mismo año, las defunciones por esta causa fueron aproximadamente de 64 mil personas, de ellas 37 mil fueron menores de 70 años; con base a esto, proyecciones de la OMS habían señalado que para ese año, el cáncer provocaría alrededor de 12.5% del total de muertes en México.¹¹

El cáncer de pulmón, bronquios y tráquea ocupa el segundo lugar de incidencia en ambos géneros;¹² sin embargo, mundialmente⁶ e incluyendo a Estados Unidos¹² y México,⁸ el cáncer pulmonar se ubica como la neoplasia de mayor letalidad, ocupando la primera causa de muerte por neoplasias malignas en ambos sexos,^{8,12,13} reafirmando hoy como un serio problema de salud pública. La incidencia de esta patología neoplásica se presenta en orden de mayor a menor en Estados Unidos, Nueva Zelanda, Reino Unido, Holanda, África y el sur de Asia. Mientras que al separar al género femenino, este orden de incidencia cambia, siendo Estados Unidos, Canadá y Dinamarca los países con mayor incidencia; y Francia, Japón y España los de menor incidencia.¹⁴

En México reportes de 2002, han indicado una tasa de mortalidad por neoplasias malignas de 57.1 por cada 100 mil habitantes, cifra que aumentó en 2004 a 61 por cada 100,000;⁵ para 2007 fue la tercera causa de muerte con 65,112 defunciones de un total de 514,420, oficialmente reportadas.¹⁵ Durante ese mismo año en el estado de Chiapas, las neoplasias malignas ocuparon el primer lugar como causa de mortalidad, para el resto de las entidades federativas dicho grupo de patologías se encontraban entre los tres primeros lugares como causa de mortalidad.¹⁵ Adicionalmente, mientras el cáncer pulmonar representa

la primera causa de muerte por tumores malignos constituyendo el 11.8% de todas las muertes ocurridas por neoplasias malignas, ésta representó una tasa de mortalidad de 6.6 por cada 100 mil habitantes en 1998.⁵ Sin embargo, al limitarse a personas mayores de 65 años, la tasa representó 87.9 por cada 100 mil habitantes en el 2000; y 85.8 por cada 100 mil habitantes en 2004. Al compararse con otras patologías neoplásicas y no-neoplásicas ocupa el décimo lugar en causas de muerte en personas mayores de 65 años.¹⁶

En general, reportes del año 2001 pronosticaban para el 2010, la existencia de más de 10 mil muertes anuales en nuestro país a causa del cáncer pulmonar, lo cual sería posible si se tomara en cuenta el aumento de la esperanza de vida, pues el grupo de edad más afectado es la población cercana, en promedio, a los 75 años, además de tomar en cuenta el incremento en el consumo de tabaco;¹⁷ esto contrarresta con los datos proporcionados por otros autores, quienes señalan una disminución en la incidencia para hombres a partir de 1990 y para mujeres en 1980.¹⁸

Con base en lo anterior, es posible considerar que la falta de un diagnóstico oportuno, casi siempre ocurre en estadios clínicos avanzados IIIB y IV, deja sin oportunidad de resección quirúrgica curativa al paciente;¹³ explicando con ello, la alta tasa de mortalidad y el pobre índice de sobrevida a cinco años, en promedio menor al 14%,¹⁹ índice que contrasta con neoplasias de origen no pulmonar, cuyos índices de sobrevida son superiores al 60%; también contrasta con pacientes diagnosticados por hallazgo exploratorio en estadio clínico I de cáncer pulmonar, cuya tasa de sobrevida a cinco años es cercana al 70% con respuesta favorable a la terapia y menor tasa de recurrencia poscirugía.²⁰

Factores de riesgo en cáncer pulmonar

Los reportes epidemiológicos, en términos generales, destacan su principal relación con el tabaco, observando un desfase de aproximadamente 20 años entre el aumento del índice de tabaquismo y el momento de aparición de sintomatología o aparición de nuevos casos de cáncer pulmonar. Esto se ha demostrado a través del análisis en países donde el tabaquismo ha aumentado en

mujeres y que, sin embargo, muestran baja incidencia de neoplasias pulmonares, a diferencia de otros países donde su consumo sociocultural es más antiguo y constituyen regiones de alta incidencia dentro del mismo género femenino.¹⁴ Esta relación contrasta paradójicamente en la población femenina de China que muestra bajos índices en el consumo del tabaco, pero alto número de casos de cáncer pulmonar, probablemente atribuido a factores de riesgo adicionales o predisposición genética.¹⁴

Dicha correlación epidemiológica en cáncer pulmonar ha considerado el estudio de distintas variantes, como inicio, duración y tipo de tabaco consumido, siendo los dos primeros criterios los más importantes, observando un aumento de 8 a 15 veces la probabilidad del desarrollo de cáncer pulmonar en hombres, y de 2 a 10 veces el riesgo en mujeres. De igual modo, al suspenderse el tabaquismo es posible observar disminución en el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar, alcanzando valores estadísticamente significativos posterior a cinco años, lo que de ningún modo logra alcanzar valores de riesgo de individuos no consumidores activos de tabaco.¹⁴ Mundialmente, incluido México, en los últimos años se ha propuesto un alto grado de correlación entre tabaquismo y desarrollo de carcinomas pulmonares tipo SCC.^{6,21}

Actualmente, en un estudio realizado a través de metaanálisis por Taylor *et ál* muestran una relación causal entre el tabaquismo pasivo y cáncer pulmonar en el género femenino, dicho análisis arrojó una razón de momios de 1.27 (IC95% 1.17-1.37).¹⁰ No obstante, destacan otros factores de riesgo, entre ellos la exposición ocupacional y laboral-habitacional como es la exposición a asbestos que combinada con el tabaquismo, multiplica el riesgo de cáncer pulmonar y mesotelioma.¹⁴ Otro factor de riesgo es la radiación, como sucede en sobrevivientes a explosiones o accidentes por radiación atómica y tratamientos radioterapéuticos, así como la exposición a partículas alfa emitidas por gas radón, tanto en la industria minera como en zonas conurbadas.¹⁴ También, la contaminación del aire en espacios cerrados, secundario al uso de calentadores y cocción de alimentos a altas temperaturas, es la posible causa del alto índice de cáncer broncogé-

nico en mujeres del continente asiático principalmente en China provocado por el uso de aceites vegetales no refinados, que eleva niveles de ben-zopireno.¹⁴

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos derivados de la combustión de materia orgánica son propuestos como participantes en la carcinogénesis pulmonar. Cabe señalar que los compuestos policíclicos aromáticos modificados a su forma procarcinogénica, tales como derivados del diolepóxido a través de los miembros de la familia del citocromo P450, poseen capacidad de unión covalente al DNA en la posición N2 de la base nitrogenada guanina y N6 en adenina.²² A este respecto, nuestro grupo de investigación, recientemente ha propuesto la identificación de aberraciones estructurales del DNA (aumento en la variación del número de copias), así como variaciones en el patrón de metilación de secuencias promotoras del gen AHR residente de la región citogenética 7p21.1, región con aberraciones estructurales de alta frecuencia en la progresión del cáncer pulmonar (datos enviados a publicación). La proteína del gen AHR posee la capacidad de actuar como receptor a nivel citoplasmático de intermediarios de hidrocarburos aromáticos y, posteriormente, como factor transcripcional involucrado en la modificación de los niveles de expresión de distintos genes, entre otros aquellos que codifican para enzimas de fase I y II metabolizadoras de agentes xenobióticos, como CYP1A1, etc. De acuerdo con nuestros resultados, alteraciones en estos genes probablemente generen presión de selección desde etapas tempranas del desarrollo neoplásico pulmonar, potenciados por la exposición a factores de riesgo ambientales como los derivados de hidrocarburos aromáticos.

Por otro lado, diferentes estudios han sugerido la posible correlación entre la dieta y el desarrollo de cáncer broncogénico. Entre las más estudiadas destaca la relación con el consumo de frutas y verduras; a este respecto, las evidencias no dejan clara una conclusión. En 1996, el estudio CARET concluye que la suplementación de la dieta con beta-carotenos aumenta el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar.²³ Sin embargo, otro estudio realizado en 2007 en más de 400,000 personas, concluye que la alta ingesta de umbelíferas (representado principalmente por zanaho-

ria rica en beta-caroteno) es un factor protector para cáncer pulmonar.²⁴ Asimismo, el alto consumo de boro provoca aumento en los niveles de 17-beta-estradiol, semejante al factor protector causado por la terapia de reemplazo hormonal estrogénica para cáncer pulmonar.²⁵ Contrariamente, el consumo de café²⁶ y la obesidad asociado a múltiples causas de morbilidad, aumentan el riesgo de cáncer pulmonar reforzado por el consumo de tabaco.²⁷

En otro aspecto, destacan la participación de distintas partículas respirables PM_{2.5} y PM₁₀ (llamadas así por su diámetro en micrómetros) con capacidad carcinogénica y genotóxica. Ambas derivadas de diversos materiales, entre otros: cristales de sílice (cuarzo y cristobalita), fibras de asbesto y polvos de algunos tipos de madera, etc., son consideradas como factores de riesgo ocupacional-ambiental capaces de transformar vías de transducción de señales, proliferación celular y aumento de especies reactivas del oxígeno, tanto a nivel local como sistémico durante la respuesta inflamatoria a través de NFκB y AP-1 miembros de la vía de activación de MAPKs.²⁸ Asimismo, causan daño estructural al DNA genómico evidenciado en líneas celulares de cáncer pulmonar²⁹ y sobreactivación *in vitro* de células de la respuesta inmune innata derivadas de pacientes con afecciones pulmonares.³⁰

Cirugía y tratamiento oncológico en cáncer pulmonar

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer pulmonar, el siguiente paso es determinar el estadio clínico bajo el cual se norma el tratamiento y pronóstico,³¹ siendo, al respecto, la interpretación anatomopatológica sólo una herramienta confirmatoria del diagnóstico y el tipo histopatológico del paciente, con limitaciones respecto al del factor pronóstico.³² Al momento de establecer la estadificación se identifican dos grupos de pacientes, aquéllos con tumores quirúrgicamente resecables, o pacientes con tumores no-resecables. Lo cual permite la toma de decisión frente a procedimientos adicionales, como son los esquemas de quimioterapia, radioterapia, tratamientos paliativos, etc.,³² e impacto en el pronóstico y sobrevida de los pacientes.

Con relación a lo anterior, diversos reportes basados en la estadificación TNM señalan al diagnóstico en estadios tempranos con mayor margen de curabilidad, al mostrar índices de sobrevida a cinco años superiores al 40%, lo que contrasta con pacientes estadificados en estadios tardíos con tumores no resecables y sobrevida en promedio menor a 1 año.³³

El SCLC es considerado como una enfermedad sistémica al momento de su manifestación sintomática. Cerca de dos tercios de los casos presentan enfermedad fuera del tórax e involucran al menos un órgano. Debido a que no se pueden identificar las micrometástasis, la quimioterapia es considerada la primera línea de tratamiento. Por ello, la clasificación TNM no es usada para el grupo SCLC.³⁴

En relación con la NSCLC, la estadificación realizada a través del sistema TNM (sexta edición) identifica cuatro estadios subdivididos, los tres primeros en A y B, siendo los estadios IA, IB, IIA y IIB estadísticamente con mayor beneficio a través de la intervención quirúrgica. No obstante, ciertos casos en estadios IIIA pueden ser viables a resección quirúrgica, en cuyo caso es obligado el uso coadyuvante de quimioterapia y radioterapia, mientras que estadios IIIB y IV son considerados inoperables.³² Actualmente se ha propuesto la séptima edición para clasificación TNM y estadios clínicos. En la Tabla I se muestra la comparación de la sexta y séptima edición de la clasificación TNM; y en la Tabla II, la estadificación de acuerdo con la séptima edición TNM comparada con la sexta edición.³⁵

Con base a lo anterior, el impacto de la cirugía oncopulmonar sobre el índice de sobrevida de pacientes oncológicos depende principalmente del estadio clínico de éstos; siendo en estadio I, 50%; estadio II, 30%; estadios IIIA y IIIB, 17% y 5%, respectivamente; mientras que en estadio IV, el índice de sobrevida es nulo.³¹ Se ha discutido el uso de quimioterapia en pacientes cuya resección pueda ser completa; al respecto, un estudio multicéntrico en pacientes con tumores resecados totalmente, demostró que el tratamiento de quimioterapia en combinaciones de cisplatino con alguno de los siguientes fármacos: vindesina, vinblastina, vinorelbina o etopósido aumentó la sobrevida a cinco años en prome-

dio del 5%, en contraste de aquellos pacientes con ausencia de quimioterapia adyuvante.³⁶ Sobre ello, se ha intentado determinar diferencias sobre el éxito de la cirugía de acuerdo con la raza, etnicidad, etc.; sin embargo, la única diferencia probable es la falta de acceso a los servicios de salud y, por consecuencia, el acceso al tratamiento médico-quirúrgico. Concluyendo que la sobrevida entre pacientes de raza blanca y negra resulta similar.³³

En 2003, la Sociedad Americana de Oncología Clínica edita la actualización del tratamiento no quirúrgico para pacientes con diagnóstico NSCLC considerados inoperables. Para pacientes en estadio III, recomienda el inicio de quimioterapia basada en derivados del platino en combinación con radiación torácica, pues dicha combinación ha demostrado beneficiar la sobrevida de los pacientes en contraste con aquellos que están bajo un solo esquema de terapia.³² Mientras que para pacientes en estadio IV, sólo deberá iniciarse tratamiento con quimioterapia, ya que ha demostrado sostener la sobrevida de estos pacientes. Entre ellos, la primera línea de quimioterapia recomienda una combinación de dos fármacos, uno derivado del platino y otro fármaco libre de platino por no más de 6 ciclos, debiendo suspenderse al 4 ciclo en pacientes que no responden al tratamiento. A este respecto, se recomienda como tratamiento de segunda línea el docetaxel (miembro de los taxanos, análogo de paclitaxel) para pacientes que han progresado a pesar de la primera línea de tratamiento con derivados del platino, este tratamiento resulta benéfico en lo que respecta a sobrevida de pacientes que previamente han recibido tratamiento con esquemas combinados y con derivados del platino.^{32,37} En caso de falla con doxetaxel se recomienda su reemplazo con gefitinib³² o erlotinib (ambos inhibidores de tirosin-cinasa en EGFR) debido a la alta presencia de EGFR en carcinomas broncogénicos.³⁸ Dicha recomendación se comprueba en un estudio que arroja índices de sobrevida a 1 año del 33% en pacientes tratados con erlotinib, contra 22% del grupo placebo otorgando mejoría en la calidad de vida del paciente bajo previa segunda línea de tratamiento.³⁸ Al separar los grupos, se observó mejor respuesta en asiáticos, mujeres, tumores tipo AD y pacientes no fumadores.³⁸ Se

Tabla I. Clasificación TNM para neoplasias pulmonares: comparación entre la sexta y séptima edición.

<i>T</i>	<i>Tumor primario</i>	
	Sexta edición	Séptima edición
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado o la presencia del tumor se sugiere por la presencia de células malignas en esputo o lavado bronquial o no ha sido visualizado en imagen o broncoscopia	Sin cambios
T0	No evidencia de tumor primario	Sin cambios
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	Sin cambios
T1	Tumor que mide menos o igual a 3 cm en su eje mayor rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquioloar, no en bronquio principal	Sin cambios
T1a	No existente	Tumor que mide menos o igual a 2 cm en su eje mayor
T1b	No existente	Tumor que mide más de 2 cm y menos o igual a 3 cm en su eje mayor
T2	Tumor que mide más de 3 cm en su eje mayor o tumor que tiene alguna de las siguientes características: involucra bronquio principal a más de 2 cm de la carina, invade pleura visceral o está asociada con atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no involucra el pulmón entero	Tumor que mide más de 3 cm y menos o igual a 7 cm en su eje mayor o tumor que tiene alguna de las siguientes características: involucra bronquio principal a más de 2 cm de la carina, invade pleura visceral o está asociada con atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no involucra el pulmón entero, (si presenta alguna de estas características y mide menos de 5 cm será clasificado como T2a)
T2a	No existente	Tumor que mide más de 3 cm y menos o igual a 5 cm en su eje mayor
T2b	No existente	Tumor que mide más de 5 cm y menos o igual a 7 cm en su eje mayor
T3	Tumor de cualquier tamaño que invade, pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastinal, pericardio parietal o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin involucrarla, o asociada a atelectasias o neumonitis obstructiva del pulmón entero	Tumor mayor de 7 cm o que invade, pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastinal, pericardio parietal o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin involucrarla, o asociada a atelectasias o neumonitis obstructiva del pulmón entero o nódulo(s) separado(s) del tumor en el mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade alguna de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales, carina o derrame pleural o pericárdico maligno o que presenta nódulo(s) separados del tumor en un diferente lóbulo ipsilateral	Tumor de cualquier tamaño que invade alguna de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales, carina o que presenta nódulo(s) separados del tumor en un diferente lóbulo ipsilateral

Continuación Tabla I.

<i>N</i>		<i>Linfonodos regionales</i>
	Sexta edición	Séptima edición
NX	Los linfonodos regionales no pueden ser evaluados	Sin cambios
N0	Sin presencia de metástasis a linfonodos regionales	Sin cambios
N1	Metástasis a linfonodos ipsilaterales peribronquiales, hiliares y/o intrapulmonares incluyendo los envueltos por extensión directa	Sin cambios
N2	Metástasis en linfonodos mediastinales y/o subcarinales ipsilaterales	Sin cambios
N3	Metástasis en linfonodos mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares	Sin cambios
<i>M</i>		<i>Metástasis</i>
	Sexta edición	Séptima edición
MX	Las metástasis a distancias no pueden ser valoradas	Sin cambio
M0	Sin metástasis a distancia	Sin cambio
M1	Metástasis a distancia	Sin cambio
M1a	No existente	Nódulo(s) separados del tumor en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o (pericárdico) maligno
M1b	No existente	Metástasis a distancia

Adaptada de: Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, (referencia 35).

Tabla II. Estadificación clínica de neoplasias pulmonares de acuerdo con la descripción T/M entre la sexta y séptima edición.

T/M 6a., edición	T/M 7a., edición	N0	N1	N2	N3
T1 (menor o igual a 2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (más de 2 a 3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (menor o igual a 5 cm)	T2a	IB	IIB→IIA*	IIIA	IIIB
T2 (más de 5 a 7 cm)	T2b	IB→IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T2 (mayor a 7 cm)		IB→IIIB	IIB→IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invasión)	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nódulos en mismo lóbulo)		IIIB→IIIB	IIIB→IIIA	IIIB→IIIA	IIIB
T4 (extensión)	T4	IIIB→IIIA	IIIB→IIIA	IIIB	IIIB
M1 (pulmón ipsilateral)		IV→IIIA	IV→IIIA	IV→IIIB	IV→IIIB
T4 (derrame pleural)	M1a	IIIB→IV	IIIB/IV	IIIB→IV	IIIB→IV
		IV	IV	IV	IV
M1 (pulmón contralateral)					
M1 (distante)	M1b	IV	IV	IV	IV

* La flecha en negritas indica el cambio entre la sexta edición y la séptima nueva clasificación, clasificación recientemente propuesta.

Adaptada de: Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, (referencia 35).

ha intentado estudiar medicamentos agregados al esquema combinado, basado en derivados del platino como el erlotinib, que en combinación con carboplatino y paclitaxel no ofrece ventajas en la sobrevida, en comparación con el esquema original carboplatino-paclitaxel en pacientes sin tratamientos previos. Sin embargo, en pacientes nunca fumadores existe aparente mejora en la sobrevida.³⁹ Otro medicamento que se ha agregado al doble esquema es el bevacizumab. El tratamiento de paclitaxel con carboplatino y bevacizumab, anticuerpo dirigido en contra de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), es capaz de aumentar la sobrevida significativamente contra el tratamiento inicial de paclitaxel-carboplatino. La sobrevida a 1 año mediante esquema triple alcanza 51% contra el 44% del esquema doble; y a 2 años de 23% contra 15%, respectivamente. Sin embargo, el esquema triple con bevacizumab presenta mayores efectos adversos particularmente fiebre, neutropenia y hemorragia pulmonar.⁴⁰

En contraste, pacientes que no reciben tratamiento alguno presentan sobrevida en promedio de cuatro a cinco meses e índice de sobrevida a 1 año del 10%,⁴¹ datos que son escasamente menores a los obtenidos de pacientes sometidos a quimioterapia;⁴² empero, el impacto de estos esquemas terapéuticos se ve reflejado en la mejora de su calidad de vida y disminución de síntomas.⁴³ Se ha tratado aún sin éxito establecer algún esquema basado en citostáticos que otorgue a los pacientes aumento de sobrevida como puede observarse en un estudio comparativo de cuatro esquemas quimioterapéuticos, basados en cisplatino y paclitaxel, cisplatino y gemcitabine, cisplatino y docetaxel, así como cisplatino y paclitaxel, bajo el estudio de un total de 1,155 pacientes, organizados en grupos de 290 pacientes por esquema. Observando valores promedio de sobrevida de 7.9 meses y una tasa de sobrevida a 1 año de 33%. Mientras que a 2 años es de 11%, sin haber diferencias significativas entre los 4 esquemas.⁴⁴ Otros esquemas estudiados son cisplatino con pemetrexed y cisplatino con gemcitabine, entre los cuales se encontró para el primer esquema sobrevida a 1 año de 43.5% y a 2 años de 18.9%. Para el segundo esquema se observó sobrevida a 1 año de 41.9% y a 2 años

de 14%. Al comparar ambos esquemas existe mejor tolerancia al primero, con mejor respuesta para tipos histológicos no escamosos.⁴⁵ También, se ha comparado docetaxel contra pemetrexed y gefitinib como segunda línea de tratamiento, encontrando que los efectos en sobrevida son similares, pero con menor presencia de efectos adversos para pemetrexed y mejor tolerancia para gefitinib, motivo por el cual pueden ser propuestos como esquema de segunda línea de tratamiento.^{46,47} Indicaciones sobre el inicio de tratamiento quimioterapéutico y/o radiación para estadios III y IV señalan su comienzo inmediato al diagnóstico y/o estadificación del tumor no-resecable, debido al rápido deterioro del estado general del paciente en detrimento de beneficios del tratamiento.³² Al respecto, la radioterapia puede ser empleada no sólo como tratamiento curativo, sino también de manera paliativa, dicha terapia puede usarse como tratamiento de radiación de haz externo (TRHE) o endobronquial llamada braquiterapia endobronquial (BEB).⁴⁸

En estadios avanzados las acciones terapéuticas se limitan a controlar los síntomas y mantener la calidad de vida que se ve seriamente afectada por la oclusión bronquial bajo lo cual, el tratamiento en contra de dicha oclusión puede basarse en el uso de diversas estrategias, entre ellas: THRE, BEB, resección láser, criocirugía, electrocauterio, cirugía endobronquial y colocación de stent endoluminal. Se ha evaluado al TRHE como paliativo en pacientes con NSCLC avanzados ya que controla parcialmente los síntomas del tumor intratorácico, aunque aún permanece ambigua su efectividad y tolerancia al tratamiento en pacientes.⁴⁸ Con relación a BEB ha sido empleada para un mejor control local, incluso en combinación con otros tratamientos, este procedimiento cuenta con ventajas teóricas de mayor dosis de radiación al tumor, disminución rápida de la dosis precisa y adaptabilidad a la forma del tumor. La BEB se aplica en dos modalidades, intraluminal e intersticial. La intersticial es utilizada al momento de la resección quirúrgica y es colocada por vía percutánea o toracoscópica. Se divide en dosis bajas, intermedias y altas, siendo la dosis baja 1 Gy/h y dosis alta mayor a 10 Gy/h, ambas, con dosis totales de 20 a 40 Gy. Al respecto, se recomienda aplicación de 2 a 4 tratamientos con interva-

lo de una semana. Las complicaciones de este tratamiento son hemoptisis masiva, fístulas traqueoesofágicas, broncoespasmo, estenosis bronquial y bronquitis por radiación, las evidencias al comparar ambos métodos, TRHE y BEB, señalan que TRHE es más efectiva como tratamiento paliativo que la BEB.⁴⁸

Análisis masivo del genoma: marcadores genéticos para la elección y respuesta al tratamiento, pronóstico y sobrevida en cáncer broncogénico

En la actualidad se desarrollan múltiples expectativas a futuro sobre la elección del tratamiento basado en diversas alteraciones genéticas detectadas en el tumor. Tales estudios están bajo investigación básica a través del análisis masivo del DNA genómico (genómica y epigenómica) e investigación preclínica aplicada fase I y fase II, permanecen en espera de establecerse como normadores del tratamiento en cáncer broncogénico.³² Estudios recientes que incorporan dichas tecnologías de alto rendimiento para el estudio del genoma en cáncer y su correlación a nivel funcional de respuesta al tratamiento, han consolidado el camino que posiblemente aportará la medicina genómica y epigenómica sobre la oncología clínica pulmonar.

Respecto a lo anterior, en un estudio reciente publicado por Sos *et al*,⁴⁹ analizó el perfil genómico (mediante Affymetrix 250K) de 84 líneas celulares de cáncer pulmonar (AD, SCC, LCC). El cual mostró cierto grado de semejanza al ser comparado con 371 tumores pulmonares primarios tipo AD,⁵⁰ registrando el impacto terapéutico que a nivel celular *in vitro* causó el uso de 12 fármacos. Entre otros, algunos vigentes en la práctica oncológica como: erlotinib, dasatinib, sunitinib, esto permitió correlacionar su efecto con la presencia de mutaciones previamente descritas en oncogenes asociados al cáncer pulmonar como son: KRAS, EGFR, BRAF, NRAS y PIK3CA, observando alto grado de quimiorresistencia. También fue posible detectar mayor eficacia del fármaco 17-AAG, miembro de los llamados antibióticos antitumorales, disminuyendo la alta tasa de proliferación celular tumoral, independientemente del tipo de alteraciones genéti-

cas en los diferentes genes estudiados. Análisis como éstos sugieren que los NSCLC poseen un grado de susceptibilidad heterogéneo a distintos agentes quimioterapéuticos, además de correlacionar resultados de ensayos *in vitro* de alto grado de similitud con ensayos clínicos *in vivo*, permitiendo la identificación de grupos de pacientes con capacidad de respuesta alta, baja o nula al tratamiento oncológico pulmonar.⁴⁹

Distintos marcadores genéticos han sido evaluados en cuanto a la predicción de respuesta al esquema quimioterapéutico más adecuado a través de distintos tipos de neoplasias como en cáncer de mama; la asociación entre la amplificación de ERBB2,⁵⁰ con alta eficacia al tratamiento con trastuzumab; en leucemia mieloide crónica con traslocación de BCR/ABL, con mayor respuesta a imatinib.⁵¹ Mientras que para tumores estromales gastrointestinales y melanomas con mutación en cKIT, existe eficacia al uso de inhibidores de EGFR, como gefitinib y erlotinib.⁵²

Sin embargo, es ampliamente conocido que dichos fármacos pierden efectividad frente a mutaciones en EGFR, tanto en su región extracelular como intracelular en tumores pulmonares. Por lo que dichas alteraciones genéticas comienzan a posicionarse como fuertes predictores de sensibilidad a inhibidores de EGFR. Al respecto, mutaciones de KRAS, se consideran como indicador de sensibilidad al fármaco 17-AAG, actualmente bajo evaluación de fase I y fase II, al igual que tumores con aumento del número de copias de los genes ABL2 y SRC, con alta sensibilidad a inhibidores de SRC/ABL como dasatinib.⁴⁹

Así, derivado de estudios de análisis masivo del DNA genómico ha llegado a consolidarse la identificación de marcadores genéticos con la predicción de respuesta a la terapia y sobrevida de pacientes con cáncer broncogénico. Respecto a lo anterior, un estudio orientado al análisis de expresión masivo del RNAm, ha sido posible identificar la sobreexpresión de aproximadamente 158 genes potencialmente predictivos en pacientes NSCLC, tanto de etapas clínicas tardías como tempranas, permitiendo el agrupamiento de pacientes en términos pronósticos y sobrevida.⁵³ Dicho estudio realizado en Ontario Cancer Institute, Canadá, incluyó el análisis masivo de 165 muestras de tejido pulmonar de una cohorte de

pacientes con diagnóstico NSCLC, de las cuales 147 muestras ingresaron al análisis de validación cuantitativo por PCR (del inglés, *polymerase chain reaction*) en tiempo real. Dicho estudio concluyó una posible huella génica basada en la sobreexpresión de tres genes de alta penetrancia, como STX1A, HIF1A y CCR7 que correlacionan con aumento en la sobrevida, básicamente detectados en estadios clínicos tempranos EI y EII.⁵³ Cabe destacar la ubicación citogenética del gen STX1A en la región 7q11.23, así como del gen HIF1A en la región 14q23.2, ambas regiones recientemente confirmadas como regiones de alta frecuencia a través de estrategias de análisis masivo y plataformas de análisis para el estudio de secuencias polimórficas (SNPs) (SNP-arrays "Affymetrix 250K o 500K"). Identificando la presencia de alteraciones estructurales y epigenéticas, posiblemente tempranas o tardías del DNA genómico de alta frecuencia en la región 7p22, 7p21 y 7p15 (datos enviados para publicación) y cromosoma 14⁵⁴ en cáncer pulmonar. Con relación al gen STX1A, destaca su previa identificación a nivel pronóstico en una cohorte de pacientes del estado de Michigan, Estados Unidos, con diagnóstico histopatológico tipo AD.⁵⁵

Finalmente, análisis masivos para la expresión génica han identificado alrededor de 672 genes asociados con actividad invasiva en cáncer pulmonar.⁵⁶ Mientras que un análisis reciente sobre una cohorte de 125 pacientes asiáticos de Taiwan-China con diagnóstico NSCLC (60 AD, 52 SCC y 13 otros tipos), señaló la sobreexpresión de 485 genes con un coeficiente de variación superior al 3%, que posterior al análisis de regresión univariado (Cox test), identificó 16 genes con cierto grado de correlación hacia reaparición de tumores pulmonares a cinco años poscirugía. De ellos, 12 genes se confirmaron de riesgo, mientras que 4 correlacionaron con protección. Dichos resultados fueron validados estadísticamente empleando pruebas de rango y correlación mediante estimaciones cuantitativas por PCR en tiempo real. Concluyendo una huella de 5 genes (DUSP6, MMD, STAT1, ERBB3 y LCK) como indicadores de sobrevida en dos grupos de pacientes de bajo y alto riesgo en cáncer pulmonar.⁵⁷ Así, el desarrollo de pruebas de carácter genético permanecen en espera de ser incorporados a los

procedimientos de diagnóstico en la oncología broncopulmonar.

Agradecimientos

A CONACYT, por el financiamiento otorgado con el proyecto de investigación básica, número 53643.

REFERENCIAS

1. Reynales-Shigematsu LM, Juárez-Márquez SA, Valdés-Salgado R. *Costos de atención médica atribuibles al tabaquismo en el IMSS, Morelos*. Salud Pública Mex 2005;47:451-457.
2. Mountain CF. *Revisions in the International System for Staging Lung Cancer*. Chest 1997;111:1710-1717.
3. Alva LLF, Corcho VA, García-Sancho FC, et ál. *Epidemiología del cáncer pulmonar en México; hallazgos por imagen*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2003; 16:197-204.
4. Nikliński J, Niklińska W, Laudanski J, Chyczewska E, Chyczewski L. *Prognostic molecular markers in non-small cell lung cancer*. Lung Cancer 2001;34 Suppl 2:S53-S58.
5. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. *Compendio: mortalidad y morbilidad 2001*. Secretaría de Salud, Epidemiología. 2001. Fecha de Consulta: 10 de agosto, 2009. Accesible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/RHNM.htm>
6. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. *Lung cancer in never smokers a different disease*. Nat Rev Cancer 2007; 7:778-790.
7. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. *The new World Health Organization classification of lung tumours*. Eur Respir J 2001;18:1059-1068.
8. Ramírez CE, Cicero SR, Zúñiga CG, Novelo V, Navarro F, Casanova JM. *El cáncer broncogénico en el Hospital General de México. Estudio de dos décadas*. Salud Pública Mex 1995;37:155-161.
9. Medina-Morales F, Salazar-Flores M. *Frecuencia y patrón cambiante del cáncer pulmonar en México*. Salud Pública Mex 2000;42:333-336.
10. Taylor R, Najafi F, Dobson A. *Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent*. Int J Epidemiol 2007;36:1048-1059.
11. World Health Organization. *WHO Global Infobase*. Fecha de consulta: 18 de agosto, 2009. Accesible en: <http://www.who.int/infobase/cancer.aspx>
12. Jemal A, Siegel R, Ward E, et ál. *Cancer statistics, 2008*. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96.
13. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. *Cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin 2002;52:23-47.
14. Stewart BW, Kleihues P, editors. *World Cancer Report 2003*. International Agency for Research on Cancer Press. Lyon, France. 2003. Accesible en: www.who.int/oral_health/media/en/orh_report03_en.pdf

15. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. *Boletín de estadísticas vitales*, 2007. Fecha de consulta: 21 de septiembre, 2009. Accesible en: www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/continuas/vitales/boletin/2007/boletin_vitales_07.pdf
16. Sistema Nacional de Información en Salud. *Información de mortalidad 2000-2005*. Fecha de consulta: 15 de agosto, 2009. Accesible en: <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>
17. Franco-Marina F, Villalba-Caloca J. *La epidemia de cáncer pulmonar en México*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2001;14:207-214.
18. Tovar-Guzmán VJ, López-Antuñano FJ, Rodríguez-Salgado N. *Tendencias de la mortalidad por cáncer pulmonar en México, 1980-2000*. Rev Panam Salud Pública 2005;17:254-262.
19. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al; American Cancer Society. *Cancer statistics, 2004*. CA Cancer J Clin 2004;54:8-29.
20. Harpole DH Jr, Herndon JE 2nd, Wolfe WG, Iglehart JD, Marks JR. *A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology, and oncoprotein expression*. Cancer Res 1995;55:51-56.
21. Medina MF, Salazar FM, García-Sancho MC, Franco MF. *Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997-2000*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2002;15:149-152.
22. Harvey RG. *Polycyclic aromatic hydrocarbons: chemistry and carcinogenicity*. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 1991.
23. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. *Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial*. J Natl Cancer Inst 1996;88:1550-1559.
24. Wright ME, Park Y, Subar AF, et al. *Intakes of fruit, vegetables, and specific botanical groups in relation to lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study*. Am J Epidemiol 2008;168:1024-1034.
25. Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, Dong YQ, Eastham C, Forman MR. *Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women*. Am J Epidemiol 2008;167:1070-1080.
26. Tang N, Wu Y, Ma J, Wang B, Yu R. *Coffee consumption and risk of lung cancer: a meta-analysis*. Lung Cancer 2009;67:17-22.
27. Kabat GC, Kim M, Hunt JR, Chlebowski RT, Rohan TE. *Body mass index and waist circumference in relation to lung cancer risk in the Women's Health Initiative*. Am J Epidemiol 2008;168:158-169.
28. Knaapen AM, Borm PJ, Albrecht C, Schins RP. *Inhaled particles and lung cancer. Part A: mechanisms*. Int J Cancer 2004;109:799-809.
29. Sánchez-Pérez Y, Chirino YI, Osornio-Vargas AR, et al. *DNA damage response of A549 cells treated with particulate matter (PM10) of urban air pollutants*. Cancer Lett 2009;278:192-200.
30. Sierra-Vargas MP, Guzmán-Grenfell AM, Blanco-Jiménez S, et al. *Airborne particulate matter PM2.5 from Mexico City affects the generation of reactive oxygen species by blood neutrophils from asthmatics: an in vitro approach*. J Occup Med Toxicol 2009;4:17. Publisher online: doi: 10.1186/1745-6673-4-17.
31. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. *The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines*. Chest 2003;123(1 Suppl):147S-156S.
32. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al; American Society of Clinical Oncology. *American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003*. J Clin Oncol 2004;22:330-353.
33. Bach PB, Cramer LD, Warren JL, Begg CB. *Racial differences in the treatment of early-stage lung cancer*. N Engl J Med 1999;341:1198-205.
34. Baumgartner FJ. *Cardiothoracic surgery*. 3rd. ed. USA: Landes Bioscience; 2003.p.195-222.
35. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours*. J Thorac Oncol 2007;2:706-714.
36. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2004;350:351-360.
37. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. *Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy*. J Clin Oncol 2000;18:2095-2103.
38. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2005;353:123-132.
39. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al; TRIBUTE Investigator Group. *TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2005;23:5892-5899.
40. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2006;355:2542-2550.
41. Rapp E, Pater JL, Willan A, et al. *Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer report of a Canadian multicenter randomized trial*. J Clin Oncol 1988;6:633-641.
42. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al. *Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life*. J Clin Oncol 1999;17:3188-3194.
43. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F. *Chemotherapy vs. supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature*. Chest 1994;106:861-865.
44. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. *Comparison of four che-*

- motherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
45. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et ál. *Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551.
 46. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et ál. *Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.* *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.
 47. Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, Erensoy I, Pemberton K; SIGN Study Group. *Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer.* *Anticancer Drugs* 2006;17:401-409.
 48. Cardona AF, Reveiz L, Ospina EG, Ospina V, Yepes A. *Braquiterapia endobronquial paliativa para el cáncer de pulmón de células no pequeñas.* En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. Número 2, 2008. Fecha de consulta: 12 de agosto, 2009. Accesible en: <http://mrw.interscience.wiley.com/Cochrane/clsystrev/articles/CD004284/frame.html>
 49. Sos ML, Michel K, Zander T, et ál. *Predicting drug susceptibility of non-small cell lung cancers based on genetic lesions.* *J Clin Invest* 2009;119:1727-1740.
 50. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et ál. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.* *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
 51. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et ál. *Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome.* *N Engl J Med* 2001;344:1038-1042.
 52. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et ál. *EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy.* *Science* 2004;304:1497-1500.
 53. Lau SK, Boutros PC, Pintilie M, et ál. *Three-gene prognostic classifier for early-stage non small cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 2007;25:5562-5569.
 54. Weir BA, Woo MS, Getz G, et ál. *Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma.* *Nature* 2007;450:893-898.
 55. Beer DG, Kardia SL, Huang CC, et ál. *Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma.* *Nat Med* 2002;8:816-824.
 56. Chen JJ, Peck K, Hong TM, et ál. *Global analysis of gene expression in invasion by a lung cancer model.* *Cancer Res* 2001;61:5223-5230.
 57. Chen HY, Yu SL, Chen CH, et ál. *A five-gene signature and clinical outcome in non-small-cell lung cancer.* *N Engl J Med* 2007;356:11-20.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Federico Ávila Moreno, Unidad de Investigación. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, D.F., 14080
 Correo electrónico: favila@iner.gob.mx; favila@cinvestav.mx