



Cáncer de pulmón de células no pequeñas en la era molecular, proceso de oncogénesis. Logros y perspectivas

Fernando Fernández ¹ .

E.M. García F. ² .

Milagro Sánchez ³ .

Juan C. Araujo C. ⁴ .

¹Adjunto Neumólogo-Cirujano de tórax del Hospital General del Sur Dr. Pedro Iturbe

²Pediatra, Hospital Dr. Adolfo Pons IVSS

³Médico Patólogo, Hospital Universitario de Maracaibo. Comité Académico del Postgrado de Anatomía patológica Universidad del Zulia

⁴Cirujano de Tórax, Hospital Dr. Adolfo Pons IVSS. Coordinador del Postgrado de Cirugía General por la Universidad del Zulia
jcaraujoc_65@hotmail.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Marzo del 2015 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

El objetivo de la investigación consistió en tratar de evidenciar la importancia de las alteraciones cito-moleculares en el cáncer de pulmón, ya que esta radica fundamentalmente

en la identificación de marcadores genéticos relacionados con la progresión tumoral. Se estudiaron los tejidos obtenidos a partir de 50 piezas quirúrgicas de pulmones con carcinoma pulmonar, a través de biopsia a cielo abierto, procedente de pacientes fumadores, que ingresaron al hospital Dr. Adolfo Pons de Maracaibo del IVSS, en el periodo comprendido de marzo de 2010 a marzo de 2013. Resultados: las 50 muestras dieron positivo para malignidad, pero en cuanto a las alteraciones citogenéticas solo se observó en el 60,0% de estas. La edad con mayor prevalencia fue en la sexta década de la vida en donde el 86,6% de los casos presentaron alteraciones moleculares tipo numéricas y el 13,3% tipo estructural. Hubo predominio en el grupo masculino, representado por 93,3% de los casos de los cuales 86,6% presentaron alteraciones moleculares tipo numéricas y el otro 10% de tipo estructural. Todos los pacientes tenían más de treinta años con antecedentes de hábitos tabáquico, en donde el mayor número de alteraciones moleculares fueron numéricas el 73,3 % de los casos. Respecto al índice paquetes-años: el mayor número de alteraciones moleculares registrada es la de tipo numérica que se observó en el rango de los pacientes con 90 a 120 paquetes-años de consumo de cigarrillo con el 69,9% de los casos. La variedad histológica donde hubo una mayor prevalencia de alteraciones citomoleculares numéricas fue el carcinoma de células escamosa con 53,3% casos, seguido por adenocarcinoma con 26,6 %. Mientras que las alteraciones moleculares de tipo estructural también hubo un predominio en el carcinoma escamoso con un 10,0%, asimismo es este tipo de alteración también estuvo presente en el cáncer de células no pequeñas (6,6%) y el cáncer bronquiolo alveolar (3,3%). Son necesarios nuevos y más profundos estudios para llegar a establecer los posibles pasos secuenciales en la carcinogénesis pulmonar, estos nuevos conocimientos cobran mayor importancia por su potencial papel diagnóstico de lesiones precoces.

PALABRAS CLAVE: alteraciones citogenéticas-moleculares, oncogénesis, cáncer de pulmón, células no pequeñas, fumadores.

LUNG CANCER OF NON-SMALL CELLS IN THE MOLECULAR ERA. ACOMPLISHMENTS AND PERSPECTIVES

SUMMARY

The objective of the research was to show the importance of cyto-molecular alterations in lung cancer, as this lies primarily in the identification of genetic markers associated with tumor progression. Tissue obtained from 50 surgical specimens of lung cancer lungs through open biopsy, from smokers, who entered the hospital Dr. Adolfo Pons IVSS Maracaibo, in the period studied March 2010 to March 2013. Results: 50 samples tested positive for malignancy, but as for cytogenetic alterations observed in only 60.0% of these. The most prevalent age was in the sixth decade of life where 86.6% of the cases presented numerical type molecular alterations and 13.3% structural. There was a predominance in the male group, represented by 93.3% of cases, of which 86.6% had type numerical molecular alterations and the other 10% structural. All patients had more than thirty years with a history of smoking habits, where the largest number of molecular abnormalities were numerical 73.3% of cases. Regarding the pack-years index: the largest number of molecular alterations recorded the numeric type is observed in the range of 90 to 120 patients with pack-years of cigarette smoking in 69.9% of cases. The histological variety where there was a higher prevalence of numerical alterations citomoleculares was squamous cell carcinoma cases with 53.3%, followed by 26.6%

adenocarcinoma. While the molecular structural alterations there was also a predominance in squamous cell carcinoma 10.0%, also is this kind of alteration it was also present in non-small cell cancer (6.6%) and alveolar bronchiole cancer (3 , 3%). New and deeper studies are needed to establish potential reach sequential steps in lung carcinogenesis, this new knowledge become more important for their potential diagnostic role of early lesions.

KEY WORDS: cytogenetic-molecular abnormalities, oncogenesis, lung cancer, non-small cells, smokers.

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS EN LA ERA MOLECULAR, PROCESO DE ONCOGÉNESIS. LOGROS Y PERSPECTIVAS

INTRODUCCIÓN

En el campo de la medicina, en las últimas décadas ha emergido un desarrollo vertiginoso e impresionante en la aplicación de la genética en el contexto de la medicina oncológica orientada al estudio citogenético de las neoplasias. El cáncer se desarrolla a partir de la acumulación y selección sucesiva de alteraciones genéticas y epigenéticas, es por ende que la citogenética del cáncer, se ha especializado en la identificación de los cambios numéricos y estructurales de los cromosomas en diferentes neoplasias humanas. Hasta el presente las leucemias son las más estudiadas, pero también se han identificado numerosas alteraciones cromosómicas en linfomas, tumores sólidos y blandos, tanto malignos como benignos, la mayoría de ellas muy complejas ⁽¹⁾. Un avance significativo se obtuvo cuando pudo establecerse que en todas las translocaciones antes referidas, el rearrreglo cromosómico implica la reubicación de un oncogén, que pasa de un sitio donde se encuentra reprimido a otro de transcripción y síntesis activa. Este mecanismo explica la amplificación de las secuencias oncogénicas ⁽¹⁾.

El cáncer de pulmón es el resultado final de la acción de múltiples factores que lesionan el epitelio bronquial y representa el tipo tumoral más importante en cuanto a mortalidad en el mundo occidental. El principal agente ambiental implicado en la carcinogénesis pulmonar es el tabaco. Este agente es responsable del 90% de los casos en varones y del 55-80% de los casos entre las mujeres, en los países de mayor incidencia ⁽¹⁾. El 90% de los pacientes fallece dentro de los primeros cinco años después del diagnóstico, lo cual implica que sea la principal causa de muerte por cáncer ^(1,2).

En los actuales momentos, se ha establecido que el cáncer de pulmón se desarrolla como consecuencia de la acumulación de múltiples alteraciones moleculares que afectan a secuencias génicas que codifican proteínas relacionadas con el control de la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis ⁽²⁾. Todos estos cambios son el resultado de un proceso de cambios histopatológicos progresivos y escalonados, como resultado de la acción carcinogénica del tabaco. En individuos fumadores, se ha observado que las células del epitelio pulmonar están siendo agredidas constantemente por la acción de los compuestos carcinógenos que contiene el tabaco, los cuales producen las alteraciones genéticas y los consecuentes cambios en los niveles de ciertos mRNAs y proteínas, diferenciando las células normales de las tumorales. Surge así el concepto de "campo de cancerización": ataque difuso

a un órgano como resultados de la exposición mantenida a un cancerígeno (2,3).

En las primeras etapas de cáncer se dan un acúmulo de alteraciones en determinados genes, que provocan una pérdida de control en el mecanismo de crecimiento celular que conduce a una proliferación clonal de poblaciones celulares anormales. Estas alteraciones afectan a diferentes tipos de genes: protooncogenes, genes supresores y genes reparadores del ADN (1). Todas estas alteraciones hacen que la célula neoplásica adquiera características que la diferencian de la normal, adquiriendo las llamadas marcas o rasgos moleculares del cáncer de pulmón (Distintivos del Cáncer) como son: a) inestabilidad genómica, b) insensibilidad frente a señales linfoproliferativas, c) autonomía frente a señales de crecimiento, d) resistencia a la apoptosis, e) potencial ilimitado de replicación, f) capacidad de invasión y metástasis, g) otro rasgo que se ha ido conociendo cada vez mejor es la capacidad para inducir la angiogénesis. Este daño molecular implica de forma predominante a determinadas regiones cromosómicas (3p, 9p, 8p, 17p) en las que están localizados genes supresores tumorales (2,3,4). Los cambios moleculares más estudiados quedan reflejados en la Tabla 1.

TABLA 1. CAMBIOS MOLECULARES EN EL CANCER DE PULMÓN		
ALTERACIONES GENICAS	* TIPO HISTOLOGICO	
	SCLC	NSCLC
Mutaciones en ras	<1%	15-20%
Amplificación de myc	15-30%	80%
Sobreexpresión de bcl-2	75-90%	10-35%
Mutación en p53	75-100%	50%
Expresión anormal de p53	40-70%	40-60%
Baja o nula expresión de Rb	>90%	15-30%
Mutación en p16	<1%	10-40%
Ausencia de expresión de p16	0-10%	30-70%
Hipermetilación del promotor	ACLC	NSCLC
CDH1 (E-cadherina)	60%	18-33%
CDH1 (H-cadherina)	15%	43-45%
p16	5%	25-40%
APC	15%	46-96%
RARβ	45%	40-43%
FHIT	64%	37%
RASSF1A	79-85%	30-40%
TIMP-3	/	20-26%
DAPK	/	16-44%
MGMT	16%	16-27%

* NSCLC: Non-Small Cell Lung Carcinoma. SCLC: Small Cell Lung Carcinoma. ACLC: Adenocarcinoma (1).

Idénticas lesiones genéticas se han descrito en el epitelio bronquial de individuos fumadores sin evidencia histológica de cáncer. En pacientes con cáncer de pulmón las alteraciones genéticas presentes en el ADN tumoral obtenido del suero o plasma se correlacionan de forma fidedigna con las presentes en el tejido tumoral, facilitando los estudios genéticos en estos pacientes. El cáncer de pulmón en fumadores con frecuencia presenta una mutación

puntual típica aunque no específica, caracterizada por cambio de Guanina-Citosina a Adenina-Timina en la secuencia del cromosoma p53, debido con mayor probabilidad al daño en el ADN secundario al benzopireno, que es uno de los carcinógenos más importante de los cigarrillos ^(5,6).

Por otro lado, la exposición en fumadores a otros agentes carcinogénicos como el asbesto (presente en el amianto), también aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón ⁽⁷⁾.

La pérdida del brazo corto del cromosoma 3, es una de las alteraciones cromosómicas más frecuentes en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es observado en el 90% de los casos. Producto del daño en el ADN inducido por el hábito de fumar tabaco y la edad temprana, parecen inducir la pérdida del brazo corto del cromosoma 3.

Las mutaciones K-ras, los genes RAS se expresan en prácticamente todas las células de los mamíferos, y se cree que regulan vías de transducción de señales que controlan el crecimiento celular. Las mutaciones en K-ras son activadoras y se presentan principalmente en el adenocarcinoma y podrían asociarse con un peor pronóstico. Las mutaciones en K-ras (mutaciones puntuales en los codones 12, 13 o 61) producen un cambio que impide que la proteína Ras adquiera su forma inactiva y transmite la señal de división celular al núcleo, independientemente de la presencia de factores de crecimiento.

En 2004 ^(8,9), dos grupos de investigadores independientes describieron simultáneamente la existencia de mutaciones somáticas de EGFR en el dominio tirosina quinasa del gen en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. De forma similar a K-ras, las mutaciones de EGFR se presentan casi exclusivamente en los adenocarcinoma.

La proteína p53, en condiciones normales cuando existe un mal funcionamiento de procesos celulares importantes, la célula se autodestruye (apoptosis o muerte celular programada). En el caso de las células malignas, la principal molécula que confiere resistencia a la apoptosis es p53. El gen de la proteína p53 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17. La proteína reconoce el daño que se produce en el ADN y provoca distintas respuestas, entre ellas, la parada del ciclo celular para permitir la reparación del ADN; esto ha conducido a que p53 se conozca como el "guardián del genoma". Sin embargo, cuando el daño es excesivo y la célula no puede repararlo, p53 induce la apoptosis para que la célula no siga dividiéndose con estas alteraciones genéticas. Se han detectado mutaciones de p53 en aproximadamente un 50% de los tumores malignos y son más frecuentes en aquellos relacionados con la exposición al tabaco ^(10,11,12).

Otra de las propiedades de las células malignas es la resistencia a la inhibición del crecimiento celular. Existen dos proteínas que ejercen un papel clave en esta función y que están alteradas genéticamente en el cáncer de pulmón: p16 y Rb. Estas proteínas en circunstancias normales; inhiben la división celular. Cuando p16 o Rb están alterados, la célula es incapaz de responder a las señales que le indican que debe frenar la división celular ⁽¹³⁾.

Recientemente, por primera vez en esta neoplasia, Soda y col, 2007 ⁽¹⁴⁾, encontraron una pequeña inversión en el brazo corto del cromosoma 2 (2p21-23), que implica la fusión de dos

genes: el gen de la proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo (EML, por sus siglas en inglés) y el gen de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK). La fusión EML4-ALK estuvo presente en cerca de 7% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En consecuencia el cáncer de pulmón es una enfermedad compleja y un gran número de cambios o alteraciones genéticas están implicados en su desarrollo. Es por ello que el proceso de oncogénesis involucra múltiples pasos, que se traducen finalmente en cambios genotípicos y fenotípicos, estos cambios genéticos incluyen mutaciones de los genes supresores de los tumores, alteración de la expresión de protooncogenes, de los factores de crecimiento, y de genes que facilitan el desarrollo de las metástasis.

La importancia del estudio y el objetivo de la investigación llevada a cabo, es que la patología molecular en el cáncer de pulmón, radica en que esta va dirigida fundamentalmente a la identificación de marcadores genéticos relacionados con la progresión tumoral, que puedan desempeñar un rol como factor pronóstico útil en el establecimiento de protocolos para la detección precoz y poder encauzar la posible quimioprevención y/o posibles vías de terapia genética. Por último, el conocimiento de la secuencia de cambios genéticos involucrados en el desarrollo del proceso tumoral broncogénico se piensa que permitirá, en un futuro próximo, llevar a cabo un diagnóstico temprano de la enfermedad y la identificación de individuos de alto riesgo.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio fue realizado en tejidos obtenidos a partir de 50 piezas quirúrgicas de pulmones con carcinoma pulmonar, a través de biopsia a cielo abierto (toracotomía), procedente de pacientes fumadores, que ingresaron por consulta externa al Servicio Cirugía de Tórax, del Hospital Dr. Adolfo Pons de Maracaibo del IVSS, en el periodo comprendido de marzo de 2010 a marzo de 2013. Se tomaron dos muestras; una muestra se fijó en formol al 10 % y fueron incluidas en parafina, para realizar cortes de 7 micras que fueron teñidos con hematoxilina eosina (H-E), y la otra muestra se tomó bajo estrictas condiciones de asepsia posible, se colocó en envases estériles que contenían 2 cc de sales de Hank con antibióticos, (penicilina como antibióticos y anfotericina B como antimicótico, en una concentración final al 20%. Son mantenidos y transportados a temperatura ambiente. La muestra se colocó primeramente en una de las placas de Petri, mezclando durante cinco minutos para eliminar residuos sanguíneos, moco y grasa. Posteriormente se colocó en la segunda placa de Petri, donde se procedió al corte: se cortó la muestra en trozos pequeños de 0,5 mm; se colocaron alrededor de 6 a 8 por cada frasco de cultivo, se sembraron 3 cajas por cada paciente.

El diseño de la investigación fue prospectivo, descriptivo y analítico donde los valores obtenidos fueron tratados mediante un análisis centrado en las variables: edad, sexo, hábito tabáquico, localización anatómo-endoscópica y alteraciones visualizadas en la endoscopia. Los resultados se muestran en valores absolutos y en porcentajes, realizando un análisis

frecuencial para el estudio de las variables.

RESULTADOS

En los 50 casos de pacientes con antecedentes de hábitos tabáquicos a los cuales se les tomó biopsia de la lesión tumoral a cielo abierto. Se seleccionaron dos muestras de tejido pulmonar; una muestra se fijó en formol al 10 % y fueron incluidas en parafina para el diagnóstico histopatológico y la otra muestra se tomó bajo estrictas condiciones de asepsia posible, se colocó en envases estériles que contenían 2 cc de sales de Hank con antibióticos, (penicilina como antibióticos y Anfotericina B como antimicótico, en una concentración final de 20%) para determinación citogenética de posibles alteraciones moleculares.

Las 50 muestras dieron positivas para malignidad (100%) de los casos, sin embargo solo en 30 casos (60,0%) de las muestras examinadas se determinaron alteraciones citogenéticas-moleculares tanto numéricas como estructurales. En el 30% de los casos no se determinaron alteraciones citogenéticas y en el 10,0% de los casos el análisis fue insuficiente.

Tabla 2. Resultado de las alteraciones moleculares en el proceso de carcinogénesis de los pacientes con cáncer primario de pulmón según los resultados histopatológicos y las alteraciones citogenéticas.

Muestra	Alteraciones Citogenéticas							
Histopatológico	Malignidad		Con Alteraciones		Sin Alteraciones		Análisis Insuficiente	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Positivo	50	100,0	30	60,0	15	30,0	5	10,0
Negativo	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	50	100,0	30	60,0	15	30,0	5	10,0

En cuanto a la edad, se observó en 30 casos (100%), donde la mayor prevalencia ocurrió en las edades comprendidas entre 41 – 60 años con 19 casos (63,3%), siendo la sexta década de la vida donde se presentó el mayor número de pacientes estudiados, asimismo el 86,6% presentó alteraciones moleculares tipo numéricas y 13,3% tipo estructural.

Tabla 3. Resultado de las alteraciones moleculares en el proceso de carcinogénesis de los pacientes con cáncer primario de pulmón según edad.

Edad			Alteraciones Citogenéticas			
Grupos	No	(%)	Numéricas		Estructurales	
			No	(%)	No	(%)
41 - 50	10	33,3	9	30,0	-	-
51 - 60	9	30,0	8	26,6	3	10,0
61 - 70	7	23,3	6	20,0	1	3,3
71 o más	4	13,3	3	10,0	-	-
Total	30	100,00	26	86,6	4	13,3

En cuanto a la variable sexo hubo predominio en el grupo masculino, representando por 28 casos (93,3%) de los cuales 86,6% presentaron alteraciones moleculares tipo numéricas y 6,6% tipo estructural. En cuanto al sexo femenino solo se registró 3,3% de alteraciones moleculares tipo numéricas.

Tabla 4. Alteraciones moleculares en el proceso de carcinogénesis de los pacientes con cáncer primario del pulmón según el sexo.

Sexo			Alteraciones Citogenéticas			
	No	(%)	Numéricas		Estructurales	
			No	(%)	No	(%)
Masculino	28	93,3	26	86,6	2	6,6
Femenino	2	6,6	2	6,6	-	-
Total	30	100,00	28	93,2	2	6,6

En cuanto la variable a la exposición tabáquica y el número de cigarrillos fumados al día por años, los fumadores tienen un riesgo de 10 a 20 veces mayor de desarrollar cáncer primario de pulmón. Por lo que hoy en día existe una relación dosis-respuesta lineal. Actualmente se emplea el índice cajetillas-año como medidor de intensidad tabáquica, el cual se obtiene a partir del número de cajetillas fumadas al día x número de años fumando. En cuanto al número de años fumando todos los pacientes tenían más de treinta años expuestos al hábito tabáquicos en donde el mayor número de alteraciones moleculares fueron numéricas el 73,3 % de los casos.

Tabla 5. Resultado de las alteraciones moleculares en el proceso de carcinogénesis de los pacientes con cáncer primario de pulmón según exposición tabáquica por años.

Intensidad tabáquica			Alteraciones Citogenéticas			
Años	No	(%)	Numéricas		Estructurales	
			No	(%)	No	(%)
20 - 30	5	16,6	2	6,6	-	-
31 - 40	4	13,3	4	13,3	-	-
41 - 50	13	43,3	10	33,3	1	3,3
51 - 60	8	26,6	12	40,0	1	3,3
Total	30	100,00	28	93,2	2	6,6

Se observa también que en cuanto al índice cajetillas-años: en nuestra investigación el mayor número de alteraciones moleculares fueron las de tipos numéricas las cuales se observaron en el rango de 90 a 120 cajetillas-años con el 69,9 % de los casos.

Tabla 6. Resultado de las alteraciones moleculares en el proceso de carcinogénesis de los pacientes con cáncer primario de pulmón según Índice paquetes/años

Índice Paquetes/años			Alteraciones Citogenéticas			
Cajetillas-años	No	(%)	Numéricas		Estructurales	
			No	(%)	No	(%)
30	5	16,6	1	3,3	-	-
60	4	13,3	2	6,6	-	-
90	13	43,3	10	33,3	1	3,3
120	8	26,6	13	43,3	3	10,0
Total	30	100,00	26	86,6	4	13,3

En cuanto a la variedad histológica al resultado de la biopsia definitiva hubo una mayor prevalencia del carcinoma de células escamosas o epidermoide con 19 casos (53,3%), seguido por adenocarcinoma con 26,6 %, células grandes con el 6,6% y carcinoma bronquiolo alveolar con 3,3% respectivamente. En cuanto a las alteraciones moleculares tipo numéricas se presentaron en el 53,3% de los pacientes con carcinoma escamoso, seguida por el adenocarcinoma en el 20,0%. En la alteraciones moleculares de tipo estructural predominaron en el carcinoma escamoso con un 10,0%, pero es este tipo de alteración también estuvo presente en el cáncer de grandes células (6,6%) y el cáncer bronquiolo alveolar (3,3%).

Tabla 7. Alteraciones moleculares en el proceso de carcinogénesis de los pacientes con cáncer primario de pulmón según la variedad histológica

Variedad Histológica			Alteraciones Citogenéticas			
	No	(%)	Numéricas		Estructurales	
			No	(%)	No	(%)
Carcinoma escamoso	19	63,3	16	53,3	3	10,0
Adenocarcinoma	8	26,6	6	20,0	2	6,6
Células Grandes	2	6,6	2	6,6	-	-
Bronquiolo-alveolar	1	3,3	1	3,3	-	-
Total	30	100,00	25	83,2	5	16,6

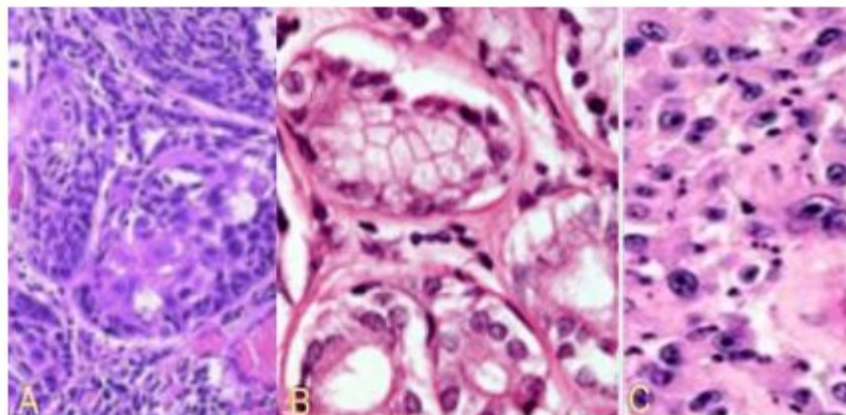


Figura 1. Especímenes histológicos de las muestras con H/E x 40: **A.** Carcinoma de células escamosas. **B.** Adenocarcinoma. **C.** Carcinoma de células grandes

DISCUSIÓN

El cáncer comprende un grupo de enfermedades multifactoriales caracterizadas por proliferación autónoma de células neoplásicas que tienen varias alteraciones, incluyendo mutaciones e inestabilidad genética. Se han identificado condiciones poligénicas y poliepigénicas; estas últimas probablemente inducidas por ciertos estilos de vida y exposiciones ambientales. Diferentes alteraciones genéticas que participan en el desarrollo y progresión del cáncer incluyen deleciones, amplificaciones, mutaciones puntuales del ADN y rearreglos cromosómicos ^(16, 17, 18). El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa neoplásica de muerte en el mundo y una de las enfermedades de origen respiratorio que causa más mortalidad. Se prevé un incremento de la tendencia del CP hasta el 2030 ⁽¹⁶⁾, de ahí la importancia de la intensificación de las medidas de control del tabaquismo, principal factor de riesgo. Aunque en las últimas décadas se observan algunas variaciones en la epidemiología del cáncer, como la distribución por sexo, edad y estirpe histológica, otros aspectos, como la presentación clínica, actitud terapéutica, riesgos quirúrgicos, tiempos de espera y supervivencia global han mejorado mínimamente, a pesar de los continuos avances con técnicas diagnósticas más precisas, nuevos protocolos de tratamiento y conocimientos en la

biología del tumor.

Existe una susceptibilidad genética para presentar esta enfermedad, que puede presentarse en líneas celulares germinales y ser transmitida hereditariamente, o puede aparecer de novo por azar, por mutaciones esporádicas, favoreciendo la enfermedad solo en el individuo portador y no en sus descendientes. Si la susceptibilidad genética es heredada, se podrían implementar medidas de seguimiento en familiares que la presentasen. Si es esporádica, las mutaciones podrían detectarse de forma rentable con screening en población de riesgo (18,19).

Los avances en la tecnología genómica han permitido caracterizar las alteraciones moleculares que sirven de biomarcadores en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). El descubrimiento de la sobreexpresión y amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (su siglas en inglés EGFR) y de mutaciones somáticas en el dominio tirosina cinasa del EGFR en el cáncer de pulmón de células no pequeñas ha facilitado la aplicación clínica de inhibidores tirosina cinasa del EGFR, en los estudios genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas llevados a cabo ⁽¹⁾.

Se han documentado ampliamente las alteraciones cromosómicas en pacientes con cáncer. El análisis molecular ha demostrado que las células del cáncer de pulmón han acumulado una serie de alteraciones genéticas, necesitándose quizás 10 o más de dichos sucesos para el desarrollo del cáncer de pulmón. La multiplicidad de lesiones genéticas da lugar a la esperanza de la detección molecular precoz de las lesiones pre neoplásicas (hiperplasia, displasia, carcinoma in situ), así como de las lesiones invasivas cancerígenas tempranas, mediante la identificación de unos pocos sucesos genéticos claves ⁽²⁾. La investigación de las alteraciones cromosómicas en las neoplasias ha permitido importantes avances en el conocimiento del fenómeno de la transformación maligna y ha conducido al descubrimiento de alteraciones citogénicas útiles en el diagnóstico y el establecimiento del pronóstico en las leucemias, los linfomas y los tumores sólidos, haciendo posible vislumbrar perspectivas alentadoras para la prevención y el tratamiento del cáncer ¹⁶.

El proceso de carcinogénesis se basa en la acumulación de alteraciones en genes esenciales para el crecimiento y división celular. En individuos fumadores, las células del epitelio pulmonar están siendo agredidas constantemente por la acción de los compuestos carcinógenos que contiene el tabaco (tales como benzopireno y nitrosaminas) las cuales producen las alteraciones genéticas y los consecuentes cambios en los niveles de ciertos mRNAs y proteínas, diferenciando a las células normales de las tumorales. Esto produce una selección de células clonales con capacidad de crecimiento ilimitada. Las lesiones moleculares ocurren en un epitelio de apariencia normal en todo el tracto respiratorio, son múltiples, pueden progresar con diferentes índices y preceden a las alteraciones bronquiales pre neoplásicas (metaplasia en fumadores, displasia y carcinoma in situ) y a las alveolares (displasia alveolar atípica). Esto constituye el proceso de cancerización.

Por ahora, ninguno de los biomarcadores que se han estudiado en cáncer de pulmón ha sido validado en series suficientemente numerosas de pacientes. Sin embargo los resultados preliminares son alentadores; es de esperar que los nuevos hallazgos permitan disponer de

herramientas eficaces para una detección más precoz del carcinoma pulmonar. El desarrollo de nuevos biomarcadores puede complementar la eficacia de las estrategias radiológicas para la detección precoz, lo cual reduce la mortalidad por cáncer de pulmón, se habrá dado un paso de gigante en la batalla contra la epidemia de cáncer de pulmón que está viviendo la sociedad occidental desde mediados del siglo XX.

En investigaciones como la de Mitelman y Levan en 1981 ⁽¹⁷⁾, en una revisión de 1.871 casos en diferentes tipos de tumores en general, concluyeron que por lo menos 15 de los 24 cromosomas humanos, presentan alteraciones directamente comprometidas con la génesis de diferentes neoplasias humanas. Cinco años después Mitelman ⁽¹⁸⁾, en un estudio de 5.345 casos informó 77 alteraciones cromosómicas diferentes observadas en todos los cromosomas humanos, excepto los sexuales. De estos casos se concluyó que determinados segmentos cromosómicos contienen genes que activan los mecanismos iniciales del tumor. Dichos genes se conocen como protooncogenes, genes supresores de tumores y genes reguladores del ciclo celular; todos ellos se encuentran distribuidos en los diferentes cromosomas humanos y tienen una relación directa con el cáncer. Las investigaciones llevadas a cabo sobre las alteraciones citogenéticas tanto moleculares y/o estructurales son pocas o casi ninguna las experiencias reportadas, sin embargo nuestra investigación fue bastante significativa debido a que el 60% de las muestra estudiadas dieron alteraciones cito-moleculares tanto numéricas en el rango de 86,6% de los casos, como estructurales en el 13,3% de las muestras.

Conclusiones: Las mutaciones en el ADN suelen ser hereditarias o esporádicas y presentarse en todos los tejidos celulares o sólo en el tejido con células neoplásicas. Estas mutaciones pueden ser por sustitución, adición o delección y éstas alteran el funcionamiento celular induciendo la transformación, es por ello la importancia de establecer un modelo de carcinogénesis en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas, a pesar de que aún no están claros los mecanismos de inducción y progresión tumoral. La ampliación en los últimos años en el conocimiento de todas estas alteraciones cito-moleculares, sólo representa la punta del iceberg contribuye a conocer los mecanismos celulares que llevan al desarrollo del cáncer en todas sus formas, las nuevas estrategias en el diagnóstico precoz en individuos de alto riesgo, además de la posibilidad de identificar a individuos con susceptibilidad de padecer cáncer de pulmón. Y abre el camino para el descubrimiento de agentes antineoplásicos efectivos.

El futuro en el uso de los biomarcadores en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, es prometedor en la medida que se profundice en el conocimiento de estos agentes y se aprovechen las ventajas de éstos, ya sea solos o en combinaciones.

REFERENCIAS

1. Alma Delia Campos-Parra, Graciela Cruz-Rico, Oscar Arrieta .Genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Gaceta Mexicana de Oncología. 2012 Ener – Feb; 11(1), pp: 35-44.

2. Salamanca-Cómez, F. Rearreglos cromosómicos y fusión de genes en tumores sólidos Gac Méd Méx, 2007 Vol. 143 No. 6, pp: 20 -30.
3. Meza-Junco, J. Montaña-Loza, A y Aguayo-González Al. Bases moleculares del cáncer. Rev. Invest. Clín. 2006.Feb;58(1), pp: 56-70.
4. Iniesta Serrano, P. Carcinogénesis pulmonar. Rev Patol Respir 2007; 10(1): 50-54
5. Font, A. Saries, C. Rosell, R. Sánchez, JM. Biología molecular del cáncer de pulmón y sus aplicaciones clínicas Revisiones en cáncer, 2003, Vol. 17, N°. 3.
6. Toledo, G. patología molecular de las neoplasias de pulmón. Rev. Esp Pat. 2000, Vol. 33, No. 3, pp: 251-261
7. Tomlins SA, Laxman B, Dhanasekara SM, Helgeson BE, Cao X, Morris DS. Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ets gene fusion in prostate cancer. Nature 2007; 448, pp: 595-599.
8. Druker BJ. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Méd 2001; 344, pp: 1031-1037.
9. Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF et al. Lung Cáncer. Molecular Biology of lung cancer: clinical implications. Thorax 2003; 58:892-900.
10. Field JK, Jounghson JH. The Liverpool Lung Project: molecular epidemiological Study of early lung cáncer detección. Eur. Respir. J. 2002; 20:464-479.
11. Rom WN, JG, Lee T, et al. Molecular and Genetics aspects of lung cancer. Am. J. Resp. Crit. Care. Med. 2000; 161: 1355-57.
12. Miller YE and Fain P. Genetic Susceptibility to lung cancer. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2003; 24: 197-204.
13. Liu. G. Zhou. W and Christiani DC. Molecular Epidemiology of Non Small-Cell Lung Cancer. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2005; 26:265-272.
14. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004; 350:2129-2139.
15. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007; 448, pp: 561-566.
16. Armendares, S; Salamanca F; Charania C; 45, X/46, X (Yq) mosarcision and mixed gonadal dysgenesis. Ann Genet 1997; (20): 269-74.
17. Calasans MJ: Revisión de técnicas de citogenética convencional y molecular y su implicación en el diagnóstico y pronóstico del cáncer. 2000; (1):37-45.
18. Miltelman F, Levan G. Clustering of aberrations to specific chromosomes in human

neoplasms. IV. A survey of 1,871 cases. *Hereditas* 1981; 95:79-139

19. Mitelman F. Clustering of breakpoints to specific chromosomal regions in human neoplasia. A survey of 5,345 cases. *Hereditas* 1986; 104: 113-119.