

III SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 11 DE FEBRERO DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

LA PREDICCIÓN CLÍNICA EN ONCOLOGÍA MÉDICA ***CLINICAL PREDICTION IN MEDICAL ONCOLOGY***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL GONZÁLEZ BARÓN

Académico Correspondiente

Resumen

Los factores predictivos (FP) son variables que dan información sobre supervivencia, respuesta al tratamiento o toxicidad y futuras complicaciones en pacientes con cáncer. La primera utilidad de los factores predictivos arraiga en la posibilidad de proporcionar un programa de tratamiento individualizado con mayores opciones sucesivas. Esto incluye las características clínicas del paciente, las características del tumor, el tratamiento administrado, la información molecular clásica, patológica y nueva obtenida de las muestras de los pacientes clínicos. Los parámetros clínicos comprenden edad, sexo, enfermedades subyacentes y representación del status, entre otras, y coincidiendo con la patología del tumor y estado clínico, generalmente define las mejores opciones de tratamiento. También la reacción a la quimioterapia puede modificar la historia natural de distintos tumores, por eso son los factores predictivos.

La modificación en el desarrollo de los factores predictivos característicos induce a la variación en los resultados de los pacientes. Por lo tanto, la reducción del tamaño del tumor mejora la supervivencia de diferentes tumores. Por otro lado, la adaptación del tratamiento a los seguros factores predictivos debería ofrecer mejores resultados que las terapias estándar. Avances recientes en la investigación del cáncer han generado una importante información biológica que nos ayuda a buscar nuevos tratamientos y modalidades diagnósticas.

La biotecnología ofrece una gran cantidad de posibilidades en su futuro próximo y probablemente una verdadera terapia individualizada. A la inversa, hay una pequeña cantidad de evidencias moleculares que implican una clara variación en la práctica clínica actual. Por lo tanto, son necesarios más esfuerzos científicos y financieros para explotar todo el conocimiento de la ciencia básica.

En resumen, la predicción en oncología es una dura labor derivada de la información clínica, el comportamiento del tumor, los programas de tratamiento y las evidencias biológicas que deben ofrecer predicciones realistas sobre un paciente concreto con cáncer. Los oncólogos tienen el deber de conocer todas estas variables para realizar este espinoso trabajo.

Este análisis se centrará en los factores predictivos biológicos, clásicos y recientes en el cáncer.

Abstract

Predictive factors (PF) are variables that give information about survival, treatment response or toxicity and future complications on cancer patients. The foremost utility of PF takes root in the possibility to furnish an individualized treatment schedule with higher succeeding options. They include clinical characteristics of the patient, tumour features, treatment administered, classical pathological and new molecular data obtained from patients clinical samples. Clinical parameters comprise age, sex, underlying diseases and performance status among others, and in concurrence with tumour pathology and clinical stage (TNM) usually define the best treatment options. Also, chemotherapy response can modify natural history of several tumours, and thus is a PF.

Modifications in evolving PF typically induce a variation in patient outcome. Hence, surgical tumour size reduction or neoadjuvant down-staging improve survival in several cancers. In the other side, treatment adjustment to steady PF should offers better outcome than «standard therapies».

Recent advances on cancer research have generated a great deal of biological data that help us to search new treatment and diagnostic modalities. Biotechnology offers a great amount of possibilities in the next future and probably a true individualized therapy. Conversely, there are a small amount of molecular evidences that imply a great variation in current clinical practice. Hence, more scientific and financial efforts are necessary to exploit to the full knowledge spurting up from basic science.

In summary, the prediction in oncology is a hard task derived from clinical observation, tumour behaviour, treatment schedules and biological evidences that must offer realistic predictions on a concrete cancer patient. Oncologists have a duty to know all these variables to accomplish this thorny assignment.

This review will focus on classical and recent biological PF in cancer.

INTRODUCCIÓN

La capacidad para superar el azar como patrón fijo en el devenir de los males que aquejan a los demás ha sido sinónimo de prestigio. Actualmente, en Oncología, el conocimiento de los fac-

tores pronósticos sirve para calcular la supervivencia del paciente, las posibilidades de recaída y de respuesta al tratamiento. Al enfermo y a su familia le permite realizar un nuevo plan de vida adaptado a una nueva realidad vital, la cual, independientemente de estar sujeta a continuo cambio, no debe ser obviada. Por ello, la predicción clínica es la actuación más comprometida de todas a las que nos enfrentamos en la práctica médica.

En el estudio pronóstico es muy importante un ejercicio clínico de calidad, que denota una inmensa cualificación de los médicos y de la Medicina. Al fin y al cabo, el estudio del pronóstico individual supone acercarnos a una Medicina personalizada. Es decir, un ejercicio médico que considera al enfermo como ser humano, individualidad inherente a la más alta dignidad, irrepetible y diferente a sus semejantes, aunque padezca una enfermedad similar a la de otros. En el estudio de los factores pronósticos se establece un flujo continuo de información entre el colectivo y el individuo: los datos obtenidos desde la colectividad se aplican sobre el individuo y viceversa.

CONCEPTO

Se denominan factores predictivos (FP) a todos aquellos datos capaces de aportar información sobre la evolución que puede experimentar un enfermo en particular. Abarcan los factores pronósticos evolutivos y factores predictivos de respuesta y toxicidad a los tratamientos.

APLICACIÓN DE LOS FACTORES PREDICTIVOS

La utilidad de los FP se extiende sobre diversas áreas de la Oncología, pero podría destacar tres puntos concretos en los que adquieren mayor importancia:

— **Información al enfermo y a la familia:** la identificación de los FP involucrados en cada neoplasia permite informar sobre la evolución que el paciente puede experimentar con ciertas garantías de que se van a cumplir nuestras previsiones. Por tanto, el enfermo y su familia podrían estar en condiciones de establecer un nuevo plan de vida adaptado al pronóstico.

— **Planificación del tratamiento:** los FP nos ayudan a optimizar la relación entre el posible beneficio que ofrecemos al paciente con el tratamiento y el coste que éste supone en términos de toxicidad y calidad de vida. El conocimiento profundo de éstos nos permitirá evitar cirugías agresivas pero poco útiles y nos pondrá en guardia ante las posibilidades reales de curación o paliación que una técnica determinada puede aportar.

— **Diseño e interpretación de los ensayos clínicos:** La distribución homogénea de pacientes con similares factores pronósticos evita importantes sesgos de selección capaces de influir en los resultados finales de un estudio.

CLASIFICACIÓN

Actualmente no se dispone de una clasificación de FP que pueda considerarse válida globalmente. Algunos están relacionados con las características propias de cada paciente, otros pertenecen al propio tumor y en ciertas ocasiones se asocian al entorno o circunstancias sociales del enfermo o de la terapéutica administrada. Además, en la última década del siglo xx, la biotecnología ha introducido una inmensa cantidad de factores moleculares relacionados tanto con el paciente como con la enfermedad.

Desde un punto de vista práctico, podemos distinguir cuatro grupos de FP:

1. FP relacionados con el paciente.
2. FP relacionados con el tumor.
3. FP relacionados con el tratamiento.
4. Factores moleculares predictivos de comportamiento neoplásico (FMPCO) O de respuesta a quimioterapia.

1. FP relacionados con el paciente

En este grupo se incluyen aquellos factores que el médico puede identificar con una buena anamnesis, una adecuada exploración física y mediante el uso de técnicas completamente habituales. Así, las distintas características como la edad, el estado general o las enfermedades asociadas pueden indicarnos el tipo de trata-

miento que podemos aplicar o el riesgo de complicaciones debidas a ese tratamiento.

La edad ejerce su influencia sobre el pronóstico desde una doble perspectiva: por una parte, la agresividad y el subtipo histológico de ciertas neoplasias varían con la edad del enfermo, pero por otra, ciertos grupos de edad, especialmente las edades extremas, obligan a modificar el tratamiento. En este sentido, en los diversos estudios realizados en nuestro Servicio, se ha demostrado que el uso de fluoropirimidinas orales en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio C es comparable en términos evolutivos a esquemas clásicos como el de la Clínica Mayo o Rosswell-Park. Sin embargo, demostramos que la posibilidad de toxicidad grave era muy elevada en pacientes mujeres y mayores de 70 años (1). Por otro lado, la edad, lejos de ser un FP limitante de tratamiento con quimioterapia, es un estímulo para desarrollar tratamientos eficaces en los que adaptemos la situación fisiológica derivada de la senectud a la terapéutica actual. Así, se han diseñado diversos esquemas eficaces y seguros en pacientes ancianos con tumores avanzados (2, 3). Los estudios mencionados y otros nos indican que debemos desterrar las falsas creencias que hacen suponer erróneamente a muchos que el anciano no tolera la quimioterapia o que el cáncer en el mismo es menos agresivo. Generalmente, cuando se afirma que la edad es un factor pronóstico en términos de agresividad tumoral realmente se está haciendo referencia a la edad en la que aparecen con mayor frecuencia ciertas variantes histológicas tumorales (tabla 1) (4).

<i>Riesgo</i>	<i>Edad</i>	<i>Histología</i>	<i>Estadio</i>
Bajo	<45	Predominio linfocítico	I, II o III
Intermedio	<45	Esclerosis nodular Celularidad mixta	IV
	>45	Depleción linfocitaria Predominio linfocítico	I o II
Alto	>45	Esclerosis nodular Celularidad mixta Depleción linfocitaria	III o IV

TABLA 1.—Enfermedad de Hodgkin: clasificación pronóstica del Hospital La Paz de Madrid.

Por todo esto, la edad es un factor pronóstico de mayor amplitud e utilidad que la simple diferenciación entre el que es anciano y el que no lo es.

El estado general, habitualmente evaluado según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (tabla 2), es una de las herramientas dentro del estudio de los FP que más utilidad tiene hoy día.

0. Actividad normal.
1. Presenta síntomas, pero el paciente es prácticamente ambulatorio en todos los momentos.
2. Pasa cierto tiempo en la cama, pero no más allá del 50 % del tiempo del día.
3. Necesita estar en cama más del 50 % de tiempo del día.
4. Incapaz de salir de la cama.

TABLA 2.—Escala de evaluación del estado general según criterios ECOG.

En muchas ocasiones, el estado general del paciente nos impedirá administrar un tratamiento quimioterápico adecuado por el alto índice de toxicidad que puede asociar, aunque puede ser independiente de la posibilidad de administración de terapia citotóxica. Como ejemplos podemos destacar que, entre otros factores, la presencia de mal estado general es un factor de mal pronóstico en cáncer de pulmón de células no pequeñas (tabla 3) (5) y en mieloma múltiple (tabla 4) (6).

PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA (MULTIVARIANTE)

- Pérdida de peso.
- ECOG 2
- Más de una localización de metástasis
- Metástasis óseas
- Albúmina ↓, linfocitos ↓ y LDH ↑.

TABLA 3.—FP en cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

<i>Variable</i>	<i>X²</i>	<i>Significación</i>
Estado general	114	P<0.001
Hemoglobina	30,5	P<0.001
Albúmina	15,8	P<0.001
Infiltración de MO	9,8	P<0.01

TABLA 4.—FP en mieloma múltiple: análisis multivariante.

Las patologías asociadas no relacionadas con el tumor nos deben poner alerta ante la posibilidad de complicaciones por la adición de toxicidad secundaria a quimioterapia sobre órganos ya dañados (7, 8).

En general, el sexo no influye en el pronóstico, excepto en algunos casos como el cáncer de mama en el varón o en la enfermedad de Hodgkin, donde la variante histológica de mejor pronóstico (esclerosis nodular) es más frecuente en las mujeres (9).

También se ha observado que ciertos hábitos tóxicos del paciente durante el tratamiento podrían disminuir la eficacia del mismo y la supervivencia. Un claro ejemplo es un estudio sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón que se mantienen como fumadores activos tras el tratamiento con quimioterapia (10).

2. FP relacionados con la neoplasia

El tratamiento que se aplique a un cáncer determinado va a venir generalmente marcado por la extensión anatómica —evaluada mediante la clasificación RNM— y por la histología. Por tanto, los FP relacionados con la neoplasia también ejercen influencia en dos vertientes: por un lado el pronóstico del tumor y por otro el tratamiento a administrar.

La localización anatómica de la neoplasia, dentro de una misma histología, puede modificar el pronóstico. Tal es el caso de los sarcomas donde una localización central se asocia a peor evolución, probablemente asociada a una menor accesibilidad quirúrgica (11). Esta influencia de la localización también ejerce como factor de mal pronóstico en pacientes con melanoma (tabla 5) (6).

La histología de la neoplasia es también un factor decisivo en términos de pronóstico y, por tanto, de tratamiento asociado al riesgo. El grado de diferenciación de la neoplasia es una sencilla determinación anatomopatológica que se asocia inversamente a la agresividad del tumor. Se han estudiado diversos marcadores inmunohistoquímicos de proliferación que intentan aportar menos subjetividad a la observación microscópica aislada. El anticuerpo monoclonal Ki67 marca las células que están en división al reconocer el antígeno presente en el núcleo de las células que están en las fases G1 tardía, S, M y G2 del ciclo celular. Se ha observado que en las pacientes con cáncer de mama en estadio I-II y

PROFUNDIDAD — Clark I - II - III vs. IV ($p < 0,001$) — Breslow $< 2,5$ mm vs $> 2,5$ ($p < 0,01$)
FACTOR CRONOLÓGICO —Diagnóstico 1981-1991 vs 1971-1980 ($p < 0,001$)
TIPO HISTOLÓGICO — M. Extensión superficial vs. M. Nodular ($p < 0,5$) — M. Léntigo maligno vs M. Nodular ($p < 0,02$)
AREAS BANS ($p < 0,05$) LINFOPENIA (p no significativa)

TABLA 5.—FP en melanoma maligno cutáneo.

ganglios negativos, la positividad nuclear para el Ki67 se correlaciona con la evolución clínica (12).

Se ha demostrado que el 60 % de los tumores humanos son aneuploides, es decir, con un contenido de ADN que no es el habitual. La citometría de flujo es capaz de determinar esta circunstancia y, más recientemente, el estudio mediante SKY permite una aproximación mucho más eficaz de cualquier alteración en la cantidad y características del ADN tumoral (13).

La capacidad de invasión se asocia a una peor evolución clínica, pudiendo evaluarse en presencia de invasión vascular microscópica y de capacidad para producir metástasis. Se ha determinado que entre el 30 y el 60 % de los pacientes recientemente diagnosticados de cáncer presentan metástasis, lo cual es de una clara relevancia a la hora de planificar un tratamiento adecuado. La sensibilidad para la detección de estas últimas que poseen las tecnologías de imagen actuales hacen necesaria una intensa investigación para evitar el infradiagnóstico de las metástasis. Para esto vale el ejemplo sobre la presencia de metástasis que nos aporta el PET: el 30 % de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón mediante fibrobroncoscopia y TAC torca-abdomino-pélvico, al ser evaluados mediante PET ya presentan áreas sugestivas de ser metástasis a distancia (14). Una evidencia similar se ha sugerido en cáncer de esófago (15). Así pues, es posible que la limitación —en términos de sensibilidad— inherente a las técnicas de imagen actuales sea responsable de muchos datos poco com-

presibles derivados de los ensayos clínicos con muestras de pacientes supuestamente homogéneas.

Los marcadores de membrana que reflejan la presencia de receptores de hormonas estimulantes del crecimiento celular han adquirido una importancia muy relevante en los últimos tiempos. Se han desarrollado tratamientos dirigidos frente a estas dianas específicas que han revolucionado el tratamiento de muchas neoplasias. Así pues, hoy día es habitual que el uso de anticuerpos monoclonales frente a receptores de membrana esté generalizado en el cáncer de mama (tabla 6), en los linfomas no Hodgkin CD20+ (16) y se estén introduciendo en otros tumores (cetuximab) (17). A la vez que se desarrollan los anticuerpos monoclonales, la industria farmacéutica se ha embarcado en el desarrollo de pequeñas moléculas que bloquean proteínas muy concretas dentro de las vías de señalización intracelulares que conducen al crecimiento neoplásico incontrolado. Quizá la más relevante de estas pequeñas moléculas ha sido STI571 (Gleevec®). Este fármaco presenta una especificidad desconocida hasta hoy dentro de la Oncología por una proteína con actividad cinasa asociada a un receptor de membrana, que a su vez está producido por la activación de un oncogén denominado c-kit. Esta alteración es típica en un grupo de sarcomas denominado globalmente como GIST. Aunque aparentemente este último dato pueda generar controversias en términos de utilidad para la población general, en la que la presencia de GIST es anecdótica, lo que subyace al desarrollo de este fármaco es la capacidad tecnológica de diseñar pequeñas moléculas muy específicas y eficaces para el bloqueo de ciertas alteraciones de la señalización intracelular (18). Asimismo, se están testando numerosas pequeñas moléculas diseñadas con una filosofía similar. Varios ejemplos los tenemos con el desarrollo de IRESSA y TARCEVA (19).

Los marcadores tumorales son sustancias producidas por el tumor y detectables en sangre periférica. Su presencia, lejos de ser diagnóstica, tiene su principal utilidad en el seguimiento de la evolución del cáncer. Por ejemplo, existe una relación entre las cifras elevadas de CEA (antígeno carcinoembrionario) en el cáncer de colon antes de su extirpación y la posibilidad tanto de recidiva como de menor supervivencia. Por otro lado, los niveles elevados de PSA en el cáncer de próstata, Ca125 para el cáncer de ovario y beta-2-microglobulina y LDH en los linfomas, entre otros, se asocian también a un pronóstico desfavorable (20).

El cariotipo es en las leucemias agudas donde más se ha estudiado. Las alteraciones del mismo oscilan entre el 50-100 % en las no linfoblásticas y el 60 % en las linfoblásticas. En los tumores «sólidos» la práctica generalizada de la inclusión en parafina para el estudio patológico es la principal limitación para estudios de alteraciones específicas en los cromosomas. Poco a poco la introducción del sistema de congelación de la muestra y la posibilidad de amplificación permitirá una mayor profundidad en este tipo de estudios.

El desarrollo de la técnica de la PCR y sus variantes en tiempo real ha permitido la identificación de múltiples secuencias dentro del ADN tumoral que actúan promoviendo la división celular y la inmortalidad de la neoplasia. Así, pues, cada vez se están identificando más oncogenes y se está relacionando su presencia con el pronóstico del enfermo. Los más interesantes desde el punto de vista biológico son aquellos que actúan promoviendo o inhibiendo la apoptosis de la célula tumoral. Por ejemplo, en las proteínas de la familia Bcl-2 (por B-Cell Lymphoma) existen varios grupos claramente diferenciados en términos de modulación de apoptosis sobre la mitocondria. Así, bcl-2 y bcl-XL inhiben la apoptosis mientras que bad, bax y bak la promueven al ser activadas por p21/waf/cip y p53. La hiperexpresión de cualquiera de estas proteínas inclinará la balanzas hacia supervivencia o muerte celular. Aún así existen datos contradictorios en los diversos tumores. En cáncer de próstata la hiperexpresión de bcl-2 se asocia a hormono-resistencia, pero implica mejor pronóstico en cáncer de mama y de células no pequeñas de pulmón. Estos datos, inicialmente contradictorios, no son sino reflejo de la múltiple regulación a la que están sujetos estos sistemas. Por ejemplo, la serin-cinasa Raf-1 ejerce un efecto inhibitorio sobre bcl-2 impidiendo su actividad. Esta serin-cinasa, dentro de la vía intracelular MAKK, está a su vez regulada por múltiples sistemas. Cualquier alteración podría modificar la teórica actividad que podríamos suponer si analizamos su función de forma aislada (21). Por este motivo, ahora más que nunca debemos evitar la caída en una visión reduccionista del comportamiento celular.

La combinación de las técnicas previamente citadas ha permitido a nuestro grupo realizar un amplio estudio de factores pronósticos en carcinoma epidermoide de esófago, en el que se ha demostrado que la expresión anormal de p53 se asocia a un me-

nor tiempo hasta la progresión. Además, la acumulación anormal citoplasmática de beta-catenina selecciona a un grupo de pacientes en los que tanto la supervivencia global como el tiempo de duración de las respuestas es significativamente peor que en aquellos pacientes que no muestran esta alteración (tabla 7) (22).

- localización en tercio superior y medio
- expresión de p53 reducida
- expresión de bcl-2 aumentada
- mayor respuesta a la quimioterapia
- mayor supervivencia

TABLA 7.—FP inmunohistoquímicos en el cáncer epidermoide de esófago.

3. FP RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento representa uno de los principales factores que determinan la supervivencia del enfermo. En función de la sensibilidad podemos distinguir tres grupos de tumores:

— **Tumores potencialmente curables.** En éstos la obtención de una remisión completa tiene una clara influencia sobre la supervivencia. Son ejemplos de ello, las leucemias agudas, los linfomas de alto grado, la enfermedad de Hodgkin y el cáncer de testículo.

— **Tumores no curables pero sensibles al tratamiento.** Aquí, la terapia anti-neoplásica disminuye el volumen de la neoplasia y aunque tarde o temprano vuelven a recaer, la obtención de una respuesta con frecuencia permite mejorar la calidad de vida, e incluso aumentar la supervivencia. Ésta es la situación frecuentemente observada en el cáncer de mama, mieloma o microcítico de pulmón.

— **Tumores poco sensibles al tratamiento,** en los que la tasa de respuesta es inferior al 40 % y en los que la obtención de respuesta rara vez se correlaciona con una mejoría de la supervivencia.

Esta clasificación, lejos de ser dogma, es quizá uno de los temas en más rápido cambio dentro de la Oncología. Actualmente ya existen esquemas de tratamiento con respuestas superiores al 40 % en tumores clásicamente considerados como poco sensibles. Éste es el caso del cáncer de colon, en el que la inclusión de fármacos como

CPT-11 y oxaliplatino, en combinación con los esquemas clásicos de fluoropirimidinas moduladas, han obtenido respuestas superiores al 60 % y un claro aumento de la supervivencia (23, 24). Quizá es muy relevante destacar que un esquema de reciente diseño y evaluación por el grupo ONCOPAZ, ha obtenido en cáncer de pulmón de células no pequeñas diseminado una respuesta del 57 % con una supervivencia al año cercana al 60 % (25). Una situación similar, aunque no tan brillante, se ha conseguido con gemcitabina en cáncer de páncreas (26). Por todos estos motivos, hoy día es muy arriesgado, por parte de cualquier persona que no tenga una adecuada formación en Oncología Médica y en constante actualización, opinar o incluso decidir tratamientos para patologías no oncológicas —que con frecuencia padecen muchos enfermos con cáncer— basándose en conocimientos o creencias previas sobre la eficacia del tratamiento del cáncer.

En la respuesta al tratamiento también influyen una serie de factores terapéuticos, como son la utilización de diversas dosificaciones o tiempos de tratamiento. Por ejemplo, la administración de paclitaxel cada 3 semanas ejerce su principal actividad citotóxica mediante la estabilización de los microtúbulos que constituyen el huso mitótico, mientras que una administración semanal asocia un potente efecto antiangiogénico al descrito previamente (27). Es más, el índice de respuestas es totalmente diferente en función del esquema (25). En cáncer de colon la modulación mediante ácido fólico de la actividad de las fluoropirimidinas permite aumentar los índices de respuesta al obtener una mayor eficacia en su actividad sobre la enzima timidilato sintetasa. También parece ejercer cierta influencia la administración previa de ciertos citotóxicos sobre tumores en recaída. Así pues, en un estudio (V508) se ha demostrado que en el tratamiento del cáncer de colon metastásico la administración del esquema FOLFOX como primera línea, en vez de FOLFIRI, permite una mayor respuesta que una administración inversa (28).

4. FACTORES MOLECULARES PREDICTORES DE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA: HACIA UN TRATAMIENTO A LA CARTA

En los últimos años estamos viviendo un cambio revolucionario en la predicción del comportamiento del cáncer frente a los

diversos tratamientos. El espectacular desarrollo de la biología molecular, la genética, la genómica y la proteómica ha permitido la aparición de una biotecnología lo suficientemente avanzada como para realizar un análisis individualizado del comportamiento molecular del cáncer. Estos nuevos métodos de estudio no se han generalizado en la práctica clínica diaria pero la posibilidad de un tratamiento individual, «a la carta», está cada vez más próxima. La publicación el día 26 de junio de 2000 del genoma humano completo ha permitido que la emergente FARMACOGENÓMICA adquiera una importancia hasta ahora poco sospechada.

En muchos laboratorios del mundo, incluido el nuestro, se está realizando un análisis genómico en serie de los tumores más prevalentes. Así, pues, no sólo estamos identificando las diferencias dentro del ADN de los tumores que surgen en distintos tejidos, sino que también se están detectando variantes entre distintos individuos que desarrollan tumores de la misma estirpe. Asumiendo que es mucha la heterogeneidad clínica no explicada utilizando las diferencias histopatológicas tradicionales, existe la firme intención de obtener una clasificación del cáncer basada en los diferentes patrones de expresión génica (29).

A la vez que se identifican alteraciones en el ADN y ARN de cada neoplasia observamos que la visión reduccionista de tiempos pretéritos no permite una explicación global del comportamiento tumoral. De esta manera se ha desarrollado una tecnología capaz de realizar análisis de alteraciones en el ARN tumoral, analizando miles de genes a la vez: los DNAarrays o chips de ADN. La aplicación de la bioinformática permite un análisis exhaustivo de todos aquellos que estén alterados.

Los primeros estudios con líneas celulares (30) se continuaron rápidamente con estudios clínicos que demostraron la viabilidad de la técnica en linfoma de alto grado de célula grande B (31), en cáncer de próstata (32) y en tumores de cáncer de cabeza y cuello (33).

Muy recientemente la aplicación de la espectrometría de masas al análisis de proteínas ha comenzado a aportar información de tremendo valor en los estudios sobre cáncer. En enero de 2002, el grupo del Dr. Liotta consiguió demostrar que es posible un diagnóstico espectrométrico en muestras sanguíneas del cáncer de ovario (34). Posteriores estudios en cáncer de próstata han confirmado la utilidad de esta técnica (35).

CONCLUSIONES

Los factores predictivos son variables que nos informan sobre el posible futuro del enfermo en términos de supervivencia global, respuesta al tratamiento, toxicidad inducida por éste, intervalo libre de recaída y complicaciones del proceso neoplásico.

El pronóstico de un enfermo con cáncer puede estar condicionado por el primer médico que lo atiende, de cara a un diagnóstico precoz y de la derivación al especialista adecuado. Además, es necesario que exista una buena cooperación con otros especialistas del hospital implicados en el tratamiento y que el centro esté dotado de los medios necesarios para realizar las pruebas complementarias y que se pueda aplicar el tratamiento sin retrasos. Si se producen retrasos o fallos en alguno de estos pasos, la supervivencia del enfermo puede estar seriamente afectada (36).

El reciente desarrollo de la biotecnología necesaria para el análisis molecular en serie de muchos tumores nos ha permitido un mejor conocimiento de la biología de los mismos, y por ende nos posibilitará un tratamiento mejor dirigido. Aún así, todavía es pronto para tomar decisiones terapéuticas basadas en datos genéticos y proteómicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. FELIU, J.; GONZÁLEZ BARÓN, M.; ESPINOSA, E.; GARCÍA GIRÓN, C.; DE LA GÁNDARA, I.; ESPINOSA, J.; COLMENAREJO, A.; JALÓN, J.I.; FERNÁNDEZ, Y.; DE CASTRO, J.: «Uracil and tegafur modulated with leucovorin: an effective regimen with low toxicity for the treatment of colorectal carcinoma in the elderly». Oncopaz Cooperative Group. *Cancer* 1997; 79: 1884-9.
2. FELIU, J.; MEL, J. R.; CAMPS, C.; ESCUDERO, P.; APARICIO, J.; MENÉNDEZ, D.; GARCÍA GIRÓN, C.; RODRÍGUEZ, M.R.; SÁNCHEZ, J.J.; GONZÁLEZ BARÓN, M.: «Raltitrexed in the treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer: an active and low toxicity regimen». *Eur J Cancer*. 2002, Jun; 38(9): 1204-11.
3. FELIU, J.; LÓPEZ GÓMEZ, L.; MADRONAL, C.; ESPINOSA, E.; ESPINOSA, J.; GIRÓN, C.G.; MARTÍNEZ, B.; CASTRO, J.; DE LA GÁNDARA, I.; BARÓN, M.G.: «Gemcitabine plus vinorelbine in nonsmall dell lung carcinoma patients age 70 years or older or patients who cannot receive cisplatin». Oncopaz Cooperative Group. *Cancer* 1999, Oct. 15; 86(8): 1463-9.
4. GARCÍA DE PAREDES, M.L.; SÁNCHEZ HERNÁNDEZ, J.J. y GONZÁLEZ BARÓN, M.: «Enfermedad de Hodgkin. Factores Pronósticos». En González Barón, M. (ed.): *Factores Pronósticos en Oncología*, Interamericana McGraw-Hill, Madrid, 1994, pp. 341-361.

5. ESPINOSA, E.; GONZÁLEZ BARÓN, M.; FELIU, J. et al.: «Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer». *Lung Cancer* 1994; 12: 67-76.
6. ORDÓÑEZ, A.; FELIU, J.; ESPINOSA, E. et al.: «Factores pronósticos en el melanoma maligno cutáneo». *Rev Cancer* 1992; 6: 191-196.
7. DONELLI, M.G.; ZUCHETTI, M.; MUNZONE, E.; D'INCALCI, M. and CROSIGNANI, A.: «Pharmacokinetics of anticancer agents in patients with impaired liver function». *Eur J Cancer* 1998; 34: 33-46.
8. ROWINSKY, E. K.; DONEHOWER, R. C.: «Drug Therapy: Paclitaxel (Taxol)». *N Engl J Med* 1995; 332: 1004-1014.
9. Bierman, P.J.; Lynch, J.C.; Bociek, R.G.; Whalen, V.L.; Kessinger, A.; Vose J.M.; Armitage, J.O.: «The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hermatopoietic stem cell transplantation». *Ann Oncol* 2002; 13: 1370-7.
10. RICHARDSON, G.E.; TUCKER, M.A.; VENZON, D.J.; LINNOILA, R.I.; PHELPS, R.; PHARES, J.C.; EDISON, M.; IHDE, D.C.; JOHNSON, B.E.: «Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers». *Ann Intern Med.* 1993; 119: 383-90.
11. LEVINE, E.A.: «Prognostic factors in soft tissue sarcoma». *Semin Surg Oncol.* 1999; 17: 23-32.
12. McCready, D.R.; Chapman, J.A.; Hanna, W.M.; Kahn, H.J.; Murray, D.; Fish, E.B.; Trudeau, M.E.; Andrulis, I.L.; Lickley, H.L.: «Factors affecting distant disease-free survival for primary invasive breast cancer: use of a log-normal survival model». *Ann Surg Oncol.* 2000; 7: 416-26.
13. ATKIN, N.B.: «Microsatellite instability». *Cytogenet Cell Genet.* 2001; 92: 177-81.
14. SHON, I.H.; O'DOHERTY, M.J.; MAISEY, M.N.: «Positron emission tomography in lung cancer». *Semin Nucl. Med.* 2002; 32: 240-71.
15. FLAMEN, P.; LERUT, A.; VAN CUTSEM, E.; DE WEVER, W.; PEETERS, M.; STROBANTS, S.; DUPONT, P.; BORMANS, G.; HIELE, M.; DE LEYN, P.; VAN RAE-MDONCK, D.; COOSEMANS, W.; ECTORS, N.; HAUSTERMANS, K. and MORTELMANS, L.: «Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma». *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3202-10.
16. Grillo-López, A.J.: «Monoclonal antibody therapy for B-cell lymphoma». *Int J Hematol.* 2002; 76: 385-93.
17. BASELGA, J.; ALBANELL, J.: «Epithelial growth factor receptor interacting agents». *Hemaatol Oncol Clin North Am.* 2002; 16: 1041-63.
18. O'DWYER, M.E.; DRUKER, B.J.: «The role of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in the treatment of cancer». *Curr Cancer Drug Targets* 2001; 1: 49-57.
19. BURTON, A.: «What went wrong with Iressa» *Lancet Oncol.* 2002; 3: 708.
20. KIRKWOOD, S.C.; HOCKETT, R.D., Jr.: «Pharmacogenomic biomarkers». *Dis Markers.* 2002; 18: 63-71.
21. SHAPIRO, P.: «Ras-MAP kinase signaling pathways and control of cell proliferation: relevance to cancer therapy». *Crit Rev Clin Lab Sci* 2002; 39: 285-330.

22. DE CASTRO, J.; GAMALLO, C.; PALACIOS, J.; MORENO-BUENO, G.; RODRÍGUEZ, N.; FELIU, J. and GONZÁLEZ-BARÓN, M.: «Beta-catenin expression pattern in primary oesophageal squamous cell carcinoma. Relationship with clinicopathologic features and clinical outcome». *Virchows Arch.* 2000 Dec.; 437(6): 599-604.
23. DE GRAMONT, A.; FIGER, A.; SEYMOUR, M.; HOMERIN, M.; HMISSI, A.; CASIDY, J.; BONI, C.; CORTES-FUNES, H.; CERVANTES, A.; FREYER, G.; PAPAMICHAEL, D.; LE BAIL, N.; LOUVET, C.; HENDLER, D.; DE BRAUD, F.; WILSON, C.; MORVAN, F.; BONETTI, A.: «Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer». *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2938-47.
24. ANDRÉ, T.; LOUVET, C.; MAINDRAULT-GOEBEL, F.; COUTEAU, C.; MABRO, M.; LOTZ, J.P.; GILLES-AMAR, V.; KRULIK, M.; CAROLA, E.; IZRAEL, V.; DE GRAMONT, A.: «CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1343-7.
25. FELIU, J.; MARTIN, G.; LIZON, J.; CHACON, J.I.; DORTA, J.; DE CASTRO, J.; RODRÍGUEZ, A.; SÁNCHEZ HERAS, B.; TORREGO, J.C.; ESPINOSA, E. and GONZÁLEZ BARÓN, M.: «Sequential therapy in advanced non-small-cell lung cancer with weekly paclitaxel followed by cisplatin-gemcitabine-vinorelbine. A phase II study». *Ann Oncol.* 2001; 12: 1369-74.
26. ABBRUZZESE, J.L.: «New applications of gemcitabine and future directions in the management of pancreatic cancer». *Cancer* 2002; 95 (4 Suppl.): 941-5.
27. AKERLEY, W.; CHOY, H.; SAFRAN, H.; SIKOV, W.; REGE, V.; SAMBANDAM, S.; WITTELS, E.: «Weekly paclitaxel in patients with advanced lung cancer: preliminary data from a phase II trial». *Semin Oncol* 1997; 24 (4 Suppl. 12): S12-10 / S12-13.
28. TOURNIGAND et al.: *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 124 (A494).
29. RAMASWAMY, S. and GOLUB, T.R.: «DNA microarrays in clinical oncology». *J Clin Oncology* 2002; 20: 1932-1941.
30. SCHERF, U.; ROSS, D.T.; WALTHAM, M. et al.: «A gene expression database for the molecular pharmacology of cancer». *Nat Genet* 2000; 24: 236-244.
31. SCHIPP, M.A.; ROSS, K.N.; TAMAYO, P. et al.: «Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning». *Nat Med* 2002; 8: 68-74.
32. DHANASEKARAN, S.M.; BARRETTE, T.R.; GHOSH, D. et al.: «Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer». *Nature* 2001; 412: 822-826.
33. Belbin, T.J.; Shing, B.; Barber, I.; Soggi, N.; Wenig, B.; Smith, R.; Prysowsky, M.B.; Childs, G.: «Molecular classification of head and neck squamous cell carcinoma using cDNA microarrays». *Cancer Res.* 2002; 62: 1184-90.
34. PETRICOIN, E.F.; ARDEKANI, A.M.; HITT, B.A.; LEVINE, P.J.; FUSARO, V.A.; STEINBERG, S.M.; MILLS, G.B.; SIMONE, C.; FISHMAN, D.A.; KOHN, E.C.; LIOTTA, L.A.: «Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer». *Lancet* 2002; 359: 572-7.
35. PETRICOIN, E.F. 3RD; ORNSTEIN, D.K.; PAWELETZ, C.P.; ARDEKANI, A.; JACKETT, P.S.; HITT, B.A.; VELASCO, A.; TRUCCO, C.; WIEGAND, L.; WOOD, K.;

SIMONE, C.B.; LEVINE, P.J.; LINEHAN, W.M., EMMERT-BUCK, M.R.; STEINBERG, S.M.; KOHN, E.C.; LIOTTA, L.A.: «Serum proteomic patterns for detection of prostate cancer». *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1576-8.

36. GONZÁLEZ BARÓN, M. (ed.): *Factores Pronósticos en Oncología*, Interamericana McGraw-Hill, Madrid, 1994.

INTERVENCIONES

Prof. Segovia de Arana

La conferencia del doctor González Barón es una excelente expresión del trabajo prolongado en su servicio de Oncología en el que cuidadosamente ha ido estudiando los diferentes factores clínicos y analíticos del enfermo así como las características anatomopatológicas de los diferentes tumores, para sentar el pronóstico del enfermo ante los diversos tratamientos. Esta rica experiencia clínica, de primera mano, empieza a completarse con la predicción basada en la constitución genética del paciente así como en los avances de la proteómica, que sin duda aumentan el espectro predictivo individualizado de cada paciente oncológico. Sin embargo, hay autores que, sin descartar la utilidad de la predicción molecular en el cáncer, siguen dando más importancia a la predicción basada en la experiencia clínica como la expuesta por el doctor García Barón. Me gustaría conocer su opinión sobre este punto.

Prof. Espinós Pérez

El Dr. M. González Barón nos ha expuesto, en un breve período de tiempo, un amplio abanico de los múltiples factores que pueden valorarse para «predecir» la evolución de un determinado cáncer. El alto nivel de esta comunicación sólo es posible con el conocimiento que el Dr. González Barón tiene de la Oncología.

Es un hecho conocido, él lo ha expuesto con gran detenimiento, que la edad es un factor pronóstico. Es evidente que las leucemias agudas se comportan con mayor «agresividad», peor pronóstico, en edades altas de la vida. La leucemia mieloblástica es un claro exponente.

Quiero preguntarle en primer lugar si, en los mal llamados tumores sólidos, se da siempre este hecho y, en segundo lugar,

si cuando el pronóstico es peor se debe sólo a la edad o a las características citológicas del tumor. Es decir, ¿son iguales las características citológicas, y en especial el comportamiento de éstas, en un mismo tumor a los 30 años que a los 70? ¿Se debe el peor pronóstico a características no intrínsecas al tumor?

Por otro lado, en estrecha relación con la edad del paciente y el pronóstico del tumor, hay casos, como ocurre con la L.L. crónica, en los que el tumor evoluciona de un modo muy lento, con supervivencias muy largas. ¿Ocurre esto en otros tumores? Es decir, ¿la edad en determinadas circunstancias puede ser también un factor de buen pronóstico?

Me gustaría que nos indicase con mayor detalle el valor pronóstico de la LDH y de la β_2 microglobulina, así como si se utiliza, en nuestro medio, el valor de la IL-10 para el pronóstico de la E. de Hodgkin. Se, por comunicación personal, que el Dr. Cañanillas, en EE.UU., utiliza este marcador pronóstico.

Cuando se ha referido a los valores de la p53 cuando se elevan indica mal pronóstico, pero ¿es cierto que en estos casos se trata de una p53 molecularmente anómala?

Le felicito por su documentada comunicación.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

La magnífica, concentrada y condensada conferencia del Prof. González Barón, difícilísimo concretarnos en ella, porque ha hecho un repaso completo a una serie de importantes factores predictivos en las neoplasias, en muy diversas neoplasias. Resulta difícil seguir una conferencia tan concentrada, yo le felicito por ello, en parte porque nos ha obligado a ir por el camino que Ud. ha trazado, y ver cómo de aquellos factores generales sobre la evolución de las neoplasias, tales como la edad, el sexo, los tóxicos, las enfermedades asociadas, las localizaciones del tumor, el tipo de tumor, los estudios moleculares, etc..., y la influencia de los factores genómicos. Es un campo complicadísimo, de tal manera que, lógicamente, hay que individualizar el tratamiento; no se pueden hacer generalizaciones cuando tantos factores están implicados en cada enfermo según el tipo de tumor, hay que recorrer todos los posibles factores, para según éstos inducir un tratamiento u otro.

Las dificultades de los tratamientos oncológicos son grandes;

para el clínico, para el clínico general, para el clínico especializado o para el oncólogo especialista en el tratamiento de estos tumores. Exige una preparación clínica importante, como en este caso tiene el ponente.

Las cosas han evolucionado poderosamente, y a la fuerza hay que imponer un tratamiento individualizado de los casos. Son muchas las dudas que creo tiene el médico frente al enfermo con uno u otro tipo de tumor. Afortunadamente, la investigación ayuda en estos aspectos desde el punto de vista de la Biología Molecular, etc..., para poder hacer tratamientos muy personalizados, muy individualizados. Le felicito por todo el esfuerzo que supone el llevar adelante esa especialidad tan difícil.

Con estas palabras quiero felicitar al ponente y felicitarnos todos, por la importancia que estas ponencias han tenido.

Se levanta la sesión.