



Original

## Valor pronóstico del receptor del factor de crecimiento epitelial, factor de crecimiento endotelial vascular, E-cadherina, y p120 catenina en el carcinoma de pulmón no microcítico reseado

Ahmet Ucvet<sup>a</sup>, Cemil Kul<sup>a</sup>, Soner Gursoy<sup>a</sup>, Ahmet Emin Erbaycu<sup>b,\*</sup>, Seyda Ors Kaya<sup>a</sup>, Zekiye Aydogdu Dinc<sup>c</sup> y Nur Yucel<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Thoracic Surgery, Dr Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training Hospital, Izmir, Turquía

<sup>b</sup> Department of Pulmonary Diseases, Dr Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training Hospital, Izmir, Turquía

<sup>c</sup> Department of Pathology, Dr Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training Hospital, Izmir, Turquía

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 21 de noviembre de 2010

Aceptado el 13 de abril de 2011

On-line el 21 junio 2011

#### Palabras clave:

Cáncer de pulmón

Carcinoma no microcítico

Receptor del factor de crecimiento epitelial

Factor de crecimiento endotelial vascular

E-cadherina

p120 catenina

Cirugía

### R E S U M E N

**Introducción:** Para predecir el pronóstico del cáncer de pulmón se han investigado varios marcadores. En el presente estudio, mediante inmunohistoquímica se investigaron los valores pronósticos de la expresión del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), E-cadherina y p120 catenina en pacientes con un carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) sometidos a resección quirúrgica.

**Pacientes y métodos:** Se determinó prospectivamente la expresión de EGFR, VEGF, E-cadherina y p120 catenina en muestras reseadas de pacientes con CPNM que se habían sometido a cirugía entre 2003 y 2007. Se registraron las características generales de los pacientes y relacionadas con la enfermedad y la tasa de supervivencia.

**Resultados:** En el estudio se incluyeron 170 pacientes con una edad media de 61,3 años. Después de un seguimiento medio de 27,5 meses, se determinó que la supervivencia mediana era de 44,0 meses y la tasa de supervivencia a 5 años era del 46,2%. En los grupos con una tinción negativa y positiva, la tasa de supervivencia a los 5 años fue la siguiente: 32 y 66,7% para la expresión de EGFR ( $p=0,02$ ), 37,8 y 50,7% para la de VEGF ( $p=0,5$ ), 41 y 66% para la de E-cadherina ( $p=0,19$ ), 46 y 50% para la de p120 catenina ( $p=0,27$ ). El grado de diferenciación del tumor, estado de N, estadio y tinción de EGFR fueron variables que afectaron significativamente a la supervivencia ( $p=0,001$ , 0,006, 0,03 y 0,02, respectivamente). En el análisis multivariante de Cox, el nivel de tinción de EGFR y el estado de N fueron las variables que afectaron significativamente a la supervivencia ( $p=0,021$  y  $p=0,010$ ).

**Conclusiones:** Aunque la tinción negativa de EGFR se relacionó con una supervivencia desfavorable, la tinción de VEGF, E-cadherina y p120 catenina no se ha relacionado con la supervivencia en pacientes con CPNM reseado.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Prognostic Value of Epithelial Growth Factor Receptor, Vascular Endothelial Growth Factor, E-Cadherin, and p120 Catenin in Resected Non-Small Cell Lung Carcinoma

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Lung cancer

Non-small cell carcinoma

Epithelial growth factor receptor

Vascular endothelial growth factor

E-cadherin

p120 catenin

Surgery

**Introduction:** Several markers have been investigated to predict the prognosis of lung cancer. In the present study, the prognostic values of epithelial growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor (VEGF), E-cadherin, and p120 catenin expression were investigated by immunohistochemistry in patients with a surgically resected non-small cell lung carcinoma (NSCLC).

**Patients and method:** EGFR, VEGF, E-cadherin, and p120 catenin expression were prospectively determined in resected specimens from patients with NSCLC who had undergone surgery between 2003 and 2007. Patients' and disease-related general characteristics and survival rate were recorded.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drerbaycu@yahoo.com (A.E. Erbaycu).

**Results:** One hundred seventeen patients with a mean age of 61.3 years were included in the study. After a mean follow-up of 27.5 months, the median survival was determined to be 44.0 months and the 5-year survival was 46.2%. The 5-year survival in negative and positive staining groups were as follows; 32% and 66.7% for EGFR ( $p=0.02$ ), 37.8% and 50.7% for VEGF ( $p=0.5$ ), 41% and 66% for E-cadherin ( $p=0.19$ ), 46% and 50% for p120 catenin ( $p=0.27$ ). The differentiation, N status, stage and EGFR staining were variables significantly affecting survival ( $p=0.001$ , 0.006, 0.03 and 0.02 respectively). In multivariate Cox analysis, the EGFR staining level and N status were variables those significantly affecting survival ( $p=0.021$  and  $p=0.010$ ).

**Conclusions:** While negative staining of EGFR was related with poor survival, staining of VEGF, E-cadherin, and p120 catenin were not related with survival in patients with resected NSCLC.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Los marcadores tumorales se utilizan para determinar la diseminación tumoral orgánica, predecir el pronóstico y monitorizar el tratamiento más que para establecer el diagnóstico<sup>1</sup>. Para el cáncer de pulmón no se ha identificado un marcador tumoral específico de órgano o ideal<sup>2</sup>. En la actualidad se han estudiado numerosos marcadores tumorales para la valoración de los tumores malignos, incluido el cáncer de pulmón.

Recientemente se han definido numerosas moléculas diana, que afectan al curso del tumor maligno o lo detienen. El receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) es una glucoproteína transmembrana con actividad de tirosinasa activada por el receptor de superficie. El EGFR desempeña un papel en la motilidad, la adhesión, la invasión celular y la angiogénesis tumoral<sup>3-5</sup>. El crecimiento del tumor depende de la neoangiogénesis, que, a su vez, también facilita el progreso y las metástasis tumorales y, por lo tanto, la magnitud de la neoangiogénesis intratumoral guarda relación con el pronóstico, que es uno de los aspectos polémicos de los estudios de investigación en curso. Las células tumorales pueden liberar numerosos factores reguladores positivos que contribuyen a la microangiogénesis, entre los que se ha prestado una atención considerable al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>6-8</sup>.

La E-cadherina, una molécula de adhesión celular dependiente del calcio, desempeña un papel clave en el mantenimiento de la integridad tisular. En parte, la función de esta molécula está mediada por las cateninas<sup>9,10</sup>.

Tratamos de valorar el papel apenas investigado de la E-cadherina y la catenina junto con el del EGFR y el VEGF, que han sido objeto habitual de la investigación, en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

En el presente estudio en pacientes con CPNM sometidos a resección quirúrgica, mediante inmunohistoquímica, determinamos la expresión del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR), el factor de crecimiento de la célula endotelial vascular (VEGF), la E-cadherina y la p120 catenina con el objetivo de revelar sus efectos sobre el pronóstico.

## Materiales y métodos

### Selección de pacientes

En el estudio se incluyeron los pacientes que habían sido sometidos a lobectomía o neumonectomía debido a CPNM en el Dr Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital de la Thoracic Surgery Clinic entre 2003 y 2007. Los anatomopatólogos valoraron prospectivamente todas las muestras quirúrgicas. Se excluyó del estudio a los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, a los sometidos a una exéresis incompleta, a aquellos en los que se observó mortalidad en el período precoz (3 primeros meses), a los evaluados por otro anatomopatólogo, a los sometidos a una resección menor que una lobectomía y a los que no pudieron someterse a seguimiento. El estudio fue

aprobado por el comité de investigación del Dr Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital. Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente.

### Historia clínica de los pacientes

Todos los pacientes se examinaron en el período preoperatorio con una radiografía de tórax en proyección posteroanterior y lateral, un hemograma completo, pruebas de bioquímica sérica, electrocardiograma, tomografía computarizada (TC) torácica y abdominal superior, ecografía abdominal y broncoscopia. Sólo se efectuaron una gammagrafía ósea y una TC de cráneo en pacientes con signos clínicos o de laboratorio positivos. Todo el material quirúrgico se evaluó histopatológicamente y se clasificó de acuerdo con el sistema de diagnóstico de extensión de la clasificación TNM de 1997<sup>11</sup>. En todos los pacientes se efectuó una disección sistemática de ganglios linfáticos. La evaluación histopatológica postoperatoria siguió las pautas recomendadas por la OMS<sup>12</sup>.

### Seguimiento de los pacientes

Un mes después de ser dados de alta del hospital, los pacientes fueron seguidos cada 3 meses durante los 2 primeros años y, acto seguido, cada 6 meses durante 2 años y en los años siguientes, a intervalos anuales. En cada visita de seguimiento, se efectuaron un hemograma y una TC de tórax sistemáticos. Si fue necesario, se efectuaron análisis de sangre y exámenes radiológicos detallados. Todos los pacientes fueron seguidos hasta el término del estudio o su muerte. Por último, la información relacionada con los pacientes se actualizó valorando las historias clínicas y contactando por teléfono con ellos o su familia. La fecha en la que se detectó la primera metástasis se consideró la fecha de la metástasis. Las nuevas lesiones en el mismo hemitórax se consideraron recidivas locales, y otras lesiones se consideraron metástasis a distancia.

### Protocolo de tinción de anticuerpos para inmunohistoquímica

Los materiales de resección se procesaron de acuerdo con los procedimientos descritos más adelante. Las muestras de biopsia se transfirieron a un porta revestido de polilisina y se incubaron toda la noche a 50-60 °C. Los portas se trataron con xileno durante 2 × 15 min y 2 × 20 min, acto seguido con un 96% de etanol durante 6 × 1,5-2 min y, más adelante, se lavaron 2 o 3 veces en agua destilada. Para la recuperación del antígeno, las secciones preparadas para VEGF, EGFR, y E-cadherina se incubaron con tripsina (Trypsin 4-Pack KIT; BioGenex, San Ramon, California, Estados Unidos) a 37 °C durante 45 min. Puesto que el tratamiento enzimático no era apropiado para p120, se calentó en un horno microondas con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (pH=8) durante 20 min. Acto seguido p120 se enfrió durante 15 min y se lavó 2 o 3 veces en agua destilada. Cada porta se secó individualmente. Las secciones de tejido se marcaron con un círculo mediante rotulador hidrófobo (Super PAP PEN, Beckman Coulter, Marsella, Francia),

e inmediatamente después del marcado se vertieron gotas de peróxido de hidrógeno. El porta se incubó durante 5 min y se lavó en agua. Acto seguido, el porta se lavó en una solución neutralizadora de la peroxidasa (PBS) durante 5 min. Después de aplicar la neutralización en el porta, se incubó durante 10 min, se eliminó el exceso y se enjuagó, y el porta se introdujo en un frasco humidificado. VEGF (A20, sc-152, 1:100; Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, California, Estados Unidos), EGFR (AR335-5R, 1:10; BioGenex), E-cadherina (1:10, clona 36; BioGenex) y catenina p120 (15D2, sc-23872, 1:50; Santa Cruz Biotechnology, Inc.) se dejaron a temperatura ambiente durante 1 h y se utilizaron como anticuerpos primarios. El porta se introdujo en un líquido que contenía PBS sin derramarlo, y acto seguido se lavó, se eliminó el exceso y se enjuagó. El porta se dejó en PBS durante 10 min. Se transfirió el anticuerpo secundario al porta y se dejó durante 15 min. Se lavó con PBS y se dejó durante 5 min. Se introdujo estreptavidina (Lab Vision, Fremont, California, Estados Unidos) en el porta y se dejó durante 15 min. Se lavó con PBS, que se dejó durante 5 min. Tras eliminar el exceso y enjuagarlo, se introdujo diaminobencidina (DAB, BioGenex) en el porta, se dejó durante 10 min, y acto seguido el porta se transfirió a PBS. Después de un lavado en agua destilada, el porta se dejó en hematoxilina durante 1 min, y acto seguido se lavó en agua. El porta se trató con un 96% de etanol durante 1 min y acto seguido se secó. Tras dejarlo en xileno durante 5 min, se cubrió con un cubreobjetos. P120 catenina sólo se estudió en 69 de 117 casos debido a causas técnicas surgidas en el servicio de anatomía patológica.

#### Examen inmunohistoquímico

Una tinción negativa se definió del modo siguiente: ausencia de tinción o tinción <10% para EGFR, tinción <25% para VEGF, tinción <50% para E-cadherina y p120 catenina. La tinción positiva se aceptó como un valor mayor que éstos.

#### Análisis estadístico

Las tasas de supervivencia en los diferentes grupos de pacientes se compararon de acuerdo con las características de tinción de EGFR, VEGF, p120 catenina y E-cadherina. Debido al reducido número de pacientes, las variables se agruparon del modo siguiente: los tipos histológicos como escamoso y no escamoso, estado de T como T1-2 y T3-4, estadio como estadio I (IA y IB), estadio II (IIA y IIB) y estadio III (III y más), estado de N como N0-1 (N0 y N1) y N2.

Los análisis estadísticos se efectuaron utilizando el programa SPSS (Versión 9.0; SPSS, Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos). Las comparaciones entre grupos se efectuaron utilizando la prueba de la *t* de Student para variables paramétricas y la prueba exacta de Fisher o la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson para variables no paramétricas. Para los análisis de supervivencia se usó el método de Kaplan-Meier. Las comparaciones entre las tasas de supervivencia se efectuaron mediante una prueba del *log-rank* utilizando las tablas de vida y el método de Kaplan-Meier. En los cálculos de la tasa de supervivencia se tuvo en cuenta la mortalidad relacionada con el cáncer de pulmón. Se efectuó un análisis multivariante utilizando el modelo condicional hacia delante de Cox. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p \leq 0,05$ .

#### Resultados

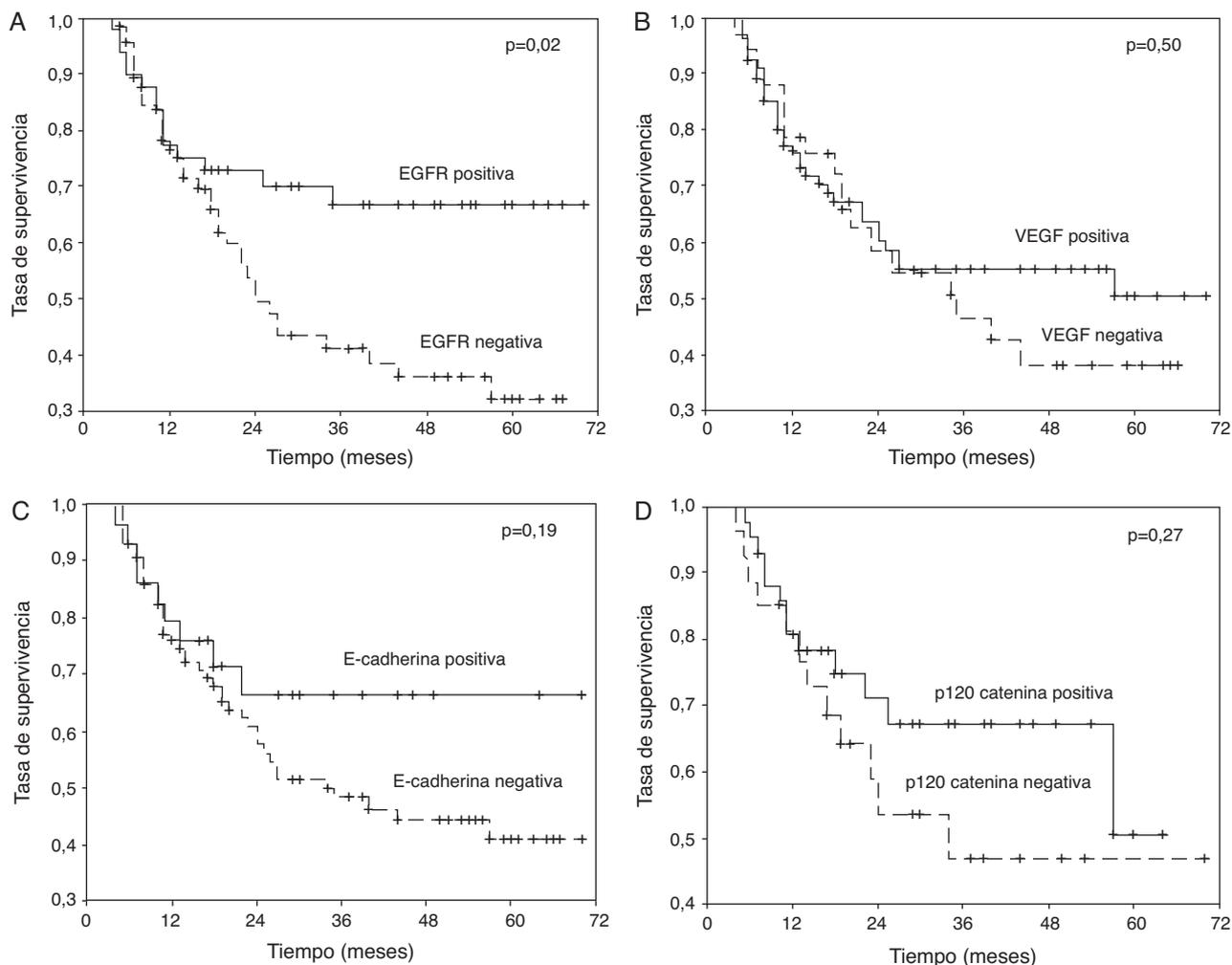
La edad media de los 117 pacientes incluidos en el estudio fue de 61,3 años (límites, 42-77 años). En la **tabla 1** se presentan las características generales de los pacientes. Se administró tratamiento adyuvante a 33 pacientes; 5 recibieron quimioterapia; 18, radioterapia, y 10, quimiorradioterapia. Las indicaciones de los

**Tabla 1**  
Características generales de los pacientes

Característica	n (%)
<b>Sexo</b>	
Hombres	111 (94,9)
Mujeres	6 (5,1)
<b>Edad (años)</b>	
≤60	53 (45,3)
>60	64 (54,7)
<b>Intervención</b>	
Lobectomía	80 (68,4)
Neumectomía	37 (31,6)
<b>Grado histológico</b>	
Bien diferenciado	29 (24,8)
Moderadamente diferenciado	75 (64,1)
Mal diferenciado	13 (11,1)
<b>Tipo histológico</b>	
Células escamosas	62 (53,0)
Adenocarcinoma	47 (40,2)
Células grandes	7 (6,0)
Otro	1 (0,9)
<b>Estado de T</b>	
1	7 (6,0)
2	84 (71,8)
3	20 (17,1)
4	6 (5,1)
<b>Estado de N</b>	
0	69 (59,0)
1	20 (17,1)
2	6 (5,1)
<b>Estadio anatomopatológico</b>	
IA	4 (3,4)
IB	50 (42,7)
IIA	3 (2,6)
IIB	26 (22,2)
IIIA-IIIIB	34 (29,1)
<b>EGFR</b>	
Positiva	49 (41,9)
Negativa	68 (58,1)
<b>VEGF</b>	
Positiva	82 (70,1)
Negativa	35 (29,9)
<b>E-cadherina</b>	
Positiva	29 (24,8)
Negativa	88 (75,2)
<b>p120 catenina</b>	
Positiva	43 (62,3)
Negativa	26 (37,7)
<b>Desenlace</b>	
Supervivencia libre de enfermedad	30 (25,6)
Supervivencia con enfermedad continuada	27 (23,1)
Mortalidad relacionada con la enfermedad	51 (43,6)
Mortalidad debida a otras causas	9 (7,7)
<b>Recidivas</b>	
Presentes	73 (62,4)
Ausentes	44 (37,6)
<b>Tipo de recidiva</b>	
Local	37 (50,7)
A distancia	26 (35,6)
Local + a distancia	10 (13,7)

EGFR: receptor del factor de crecimiento epitelial; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

tratamientos adyuvantes fueron T3 entres pacientes, T4 en uno, N1 en seis y N2 en 23, mientras que cinco pacientes con enfermedad N2 no pudieron recibir un tratamiento adyuvante debido a la valoración desfavorable de su estado funcional. Los pacientes fueron seguidos durante un período medio de  $27,5 \pm 20,0$  meses



**Figura 1.** A) Curva de supervivencia de los pacientes del estudio en función de los resultados de la tinción para el receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR). B) Curva de supervivencia de los pacientes del estudio en función de los resultados de la tinción para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). C) Curva de supervivencia de los pacientes del estudio en función de los resultados de la tinción para E-cadherina. D) Curva de supervivencia de los pacientes del estudio en función de los resultados de la tinción para p120 catenina.

(límites, 3-70 meses). La supervivencia mediana fue de 44,0 meses y la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 46,2% al término del estudio. En 12 pacientes, el seguimiento fue de más de 60 meses, sobreviviendo 6 pacientes sin la enfermedad, 5 sobrevivían con recidivas y uno había fallecido de otra causa.

Los pacientes en los que se detectó tinción positiva de EGFR, VEGF, E-cadherina y P-120 catenina se caracterizaron por una mayor supervivencia a 5 años (fig. 1A-D). En el análisis univariante, la diferenciación, estado de N, estadio y tinción de EGFR fueron variables que afectaron significativamente a la supervivencia ( $p=0,001$ ,  $0,006$ ,  $0,03$  y  $0,02$ , respectivamente) (tabla 2).

Además de los valores de EGFR, VEGF, E-cadherina y p120 catenina, el análisis multivariante de Cox del estadio, tipo histológico, diferenciación y estado de T y N reveló que el nivel de tinción de EGFR y el estado de N fueron variables que afectaron significativamente a la supervivencia ( $p=0,021$  y  $p=0,010$ ) (tabla 3).

## Discusión

Aunque se demostró que la tinción débil de EGFR guardó relación con una supervivencia menos prolongada, la tinción de VEGF, E-cadherina y p120 catenina no se relacionó con la supervivencia de pacientes en los que se obtuvieron muestras de la exéresis de un CPNM.

La sobreexpresión de EGFR se relacionó con la enfermedad en estadio avanzado, desarrollo de un fenotipo metastásico, disminución de la supervivencia y mal pronóstico<sup>3,13-15</sup>. Aunque en los estudios inmunohistoquímicos de los tejidos postoperatorios se ha descrito que EGFR es un factor pronóstico negativo en el CPNM<sup>16</sup>, en general se sugiere que, por sí mismo, este marcador no puede ser un factor pronóstico<sup>15,17,18</sup>. En el presente estudio, en pacientes con muestras EGFR negativas la tasa de supervivencia a 5 años fue del 32%, mientras que en el grupo EGFR positivo fue del 66,7% ( $p=0,02$ ). Aunque se ha sugerido que la secreción excesiva o las características de tinción potente de EGFR dan lugar a una disminución de la supervivencia predecible<sup>18-20</sup>, también se han publicado estudios que han documentado que se relaciona con una supervivencia más prolongada, como se observó en el presente estudio<sup>21,22</sup>.

Rusch et al<sup>23</sup> documentaron que la sobreexpresión de EGFR estuvo presente en el 70,8% de pacientes con CPNM, y en éstos se identificó una supervivencia a los 5 años más prolongada ( $p=0,023$ ). En un estudio que incluyó una serie de 408 pacientes con resección tumoral completa, en los grupos EGFR positivo y EGFR negativo las tasas de supervivencia a 5 años fueron del 63 y del 61%, respectivamente<sup>13</sup>. En el presente estudio no se identificaron diferencias significativas por lo que respecta a las características de tinción de EGFR de acuerdo con el estadio determinado de la

**Tabla 2**  
Tasas de supervivencia generales

Característica	Supervivencia a 5 años (%)	Valor de p
<i>General</i>	46,2	-
<i>Sexo</i>		
Hombres	43,8	0,22
Mujeres	83,3	
<i>Edad</i>		
≤60	59,7	0,55
>60	33,8	
<i>Intervención</i>		
Lobectomía	48,1	0,55
Neumonectomía	42,1	
<i>Grado histológico</i>		
Bien diferenciado	57,9	0,001
Moderadamente diferenciado	48,2	
Mal diferenciado	0,0	
<i>Tipo histológico</i>		
Células escamosas	43,0	0,97
Células no escamosas	49,2	
<i>Estado de T</i>		
1-2	48,9	0,74
3-4	34,3	
<i>Estado de N</i>		
0-1	50,2	0,006
2	34,5	
<i>Estadio anatomopatológico</i>		
I	55,9	0,03
II	41,1	
III	35,8	
<i>EGFR</i>		
Positiva	66,6	0,02
Negativa	32,0	
<i>VEGF</i>		
Positiva	50,7	0,50
Negativa	37,8	
<i>E-cadherina</i>		
Positiva	66,0	0,19
Negativa	41,0	
<i>p120 catenina</i>		
Positiva	50,0	0,27
Negativa	46,0	

EGFR: receptor del factor de crecimiento epitelial; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

enfermedad. Así mismo, tampoco se detectó una diferencia significativa entre los grupos EGFR positivo y negativo por lo que respecta a la diferenciación o a las metástasis.

En algunos estudios se ha encontrado que la expresión elevada de VEGF y la frecuencia de metástasis a ganglios linfáticos guardan relación en los tejidos tumorales de pacientes con cáncer de pulmón sin metástasis a distancia, mientras que, en otros, no se ha descrito esta relación. En pacientes sin metástasis a ganglios linfáticos no se

**Tabla 3**  
Análisis multivariante general de Cox

Variable	Valor de p
EGFR (positivo/negativo)	0,021 (OR=0,36)
Estado de N (N2/N0-1)	0,010 (OR=3,04)
VEGF	0,8684
E-cadherina	0,4840
p120 de catenina	0,1923
Estadio	0,5574
Tipo histológico	0,1808
Estado de T	0,5557
Diferenciación	0,6872

EGFR: receptor del factor de crecimiento epitelial; OR: odds ratio; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

ha demostrado una relación entre el tamaño tumoral y los valores de VEGF<sup>6,7,24</sup>. Aunque previamente se ha sugerido que a medida que aumentan los valores de VEGF se produce un incremento de la afectación de ganglios linfáticos<sup>6</sup>, en el presente estudio no se detectó esta relación. Aunque en el grupo VEGF negativo la tasa de supervivencia a 5 años fue del 37,8%, en el grupo positivo fue del 50,7%. A pesar de los estudios que describen que la tinción VEGF positiva produce efectos negativos sobre la supervivencia<sup>8,25</sup>, también están disponibles estudios que sugieren que guarda relación con una mayor supervivencia<sup>26,27</sup>. Los resultados del presente estudio coinciden con este último grupo.

Sulzer et al<sup>28</sup> describieron una correlación significativa entre la expresión de la E-cadherina y una mayor supervivencia. Hubo una correlación inversa significativa entre la expresión de E-cadherina y el estadio de los ganglios linfáticos, al igual que la diferenciación tumoral. La disminución de la expresión de E-cadherina se relacionó con la ausencia de diferenciación histológica tumoral, un aumento de las metástasis linfogénicas y una menor supervivencia. En el presente estudio no se detectó una diferencia significativa entre grupos E-cadherina positiva (24,1%) y negativa (23,9%) por lo que respecta a la frecuencia de N2. Aunque no fue estadísticamente significativo, en el grupo E-cadherina positiva se observó una tendencia hacia una mayor tasa de supervivencia comparado con los pacientes E-cadherina negativos en estadio III (50 y 30,2%, respectivamente; p=0,48).

Entre los 331 pacientes que se sometieron a resección, se demostró la expresión preservada de E-cadherina en 193 (58%) pacientes y una disminución de la expresión en 138 (42%) pacientes. Con respecto a la expresión de E-cadherina, las tasas de supervivencia a 5 años relacionada con el cáncer de pulmón fueron del 66,2% en el grupo con expresión preservada y del 56,3% en el de expresión reducida (p=0,065). Entre los casos con una expresión reducida tanto de E-cadherina como de β-catenina se demostró un pronóstico desfavorable significativo comparado con los casos de disminución de la expresión de E-cadherina o β-catenina y comparado con los casos de preservación de la expresión de ambas<sup>9</sup>.

En un estudio efectuado por Retera et al<sup>29</sup> en pacientes con CPNM reseccionado, la disminución de la expresión de catenina se relacionó claramente con metástasis a ganglios linfáticos y un pronóstico desfavorable. La menor expresión de E-cadherina y β-catenina se relaciona con una menor supervivencia.

Una expresión deficiente de catenina se relaciona con un período libre de enfermedad y una supervivencia más breves en pacientes con adenocarcinoma y CPNM pT1-2 y pN0<sup>30</sup>. Una tinción intensa de β-catenina se relaciona con una mayor supervivencia<sup>9</sup>. En el presente estudio, las tasas de supervivencia a 5 años fueron similares en los grupos positivos y negativos.

Las variaciones entre los resultados del estudio por lo que respecta a las tasas de supervivencia probablemente se deben a las variaciones en los criterios de valoración. Aunque la tinción de una célula se considera positiva para EGFR en algunos estudios, otros consideran positiva intensa una tinción >25% y negativa débil una tinción <25%. Esto da lugar a una diferencia sustancial de los resultados.

En el presente estudio, la presencia de negatividad de EGFR y enfermedad N2 se relacionó con un pronóstico desfavorable. Las variables que afectaron a la supervivencia fueron el grado de tinción de EGFR y el estado de N, mientras que la tinción de VEGF, E-cadherina y p120 catenina no produjo efectos sobre la supervivencia del cáncer de pulmón no microcítico reseccionado.

### Conflicto de intereses

No se ha obtenido ninguna fuente de financiación ni ayuda en la redacción del manuscrito. No se ha declarado ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Tanoue T, Matthay A. Lung cancer: epidemiology and carcinogenesis. En: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, editores. *General Thoracic Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000 p. p. 1215–28.
2. Fukasawa T, Fujisawa T, Yamaguchi Y, Sasaki K, Shiba M, Yusa T, et al. Clinical evaluation of serum NSE and CEA in primary lung cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1986;13:1862–7.
3. Scagliotti GV, Selvaggi G, Novello S, Hirsch FR. The biology of epidermal growth factor receptor in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:4227–32.
4. Bencardino K, Manzoni M, Delfanti S, Riccardi A, Danova M, Corazza GR. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small-cell lung cancer: results and open issues. *Intern Emerg Med*. 2007;2:3–12.
5. Berghmans T, Meert AP, Martin B, Ninane V, Sculier JP. Prognostic role of epidermal growth factor receptor in stage III nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2005;25:329–35.
6. Tamura M, Ohta Y, Nakamura H, Oda M, Watanabe G. Diagnostic value of plasma vascular endothelial growth factor as a tumor marker in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers*. 2002;17:275–9.
7. Volm M, Mattern J, Koomagi R. Inverse correlation between apoptotic (Fas ligand, caspase-3) and angiogenic factors (VEGF, microvessel density) in squamous cell lung carcinomas. *Anticancer Res*. 1999;19:1669–71.
8. Liao M, Wang H, Lin Z, Feng J, Zhu D. Vascular endothelial growth factor and other biological predictors related to the postoperative survival rate on non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001;33:125–32.
9. Kase S, Sugio K, Yamazaki K, Okamoto T, Yano T, Sugimachi K. Expression of E-cadherin and beta-catenin in human non-small cell lung cancer and the clinical significance. *Clin Cancer Res*. 2000;6:4789–96.
10. Bremnes RM, Veve R, Gabrielson E, Hirsch FR, Baron A, Bemis L, et al. High-throughput tissue microarray analysis used to evaluate biology and prognostic significance of the E-cadherin pathway in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:2417–28.
11. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111:1710–7.
12. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. In: *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press; 2004.
13. D'Amico TA, Massey M, Herndon 2nd JE, Moore MB, Harpole Jr DH. A biological risk model for stage I lung cancer: immunohistochemical analysis of 408 patients with the use of ten molecular markers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:736–43.
14. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3235–42.
15. Rabiasz GJ, Langdon SP, Bartlett JM, Crew AJ, Miller EP, Scott WN, et al. Growth control by epidermal growth factor and transforming growth factor- $\alpha$  in human lung squamous carcinoma cells. *Br J Cancer*. 1992;66:254–9.
16. Turna A, Pekcolaklar A, Urer N, Sayar A, Gurses A. Prognostic significance of p53 and epidermal growth factor receptor expression in resected surgical-pathologic t1 non-small cell lung cancer: analysis in combination with histopathological factors. *Adv Mol Med*. 2006;2:119–25.
17. Bos M, Mendelsohn J, Bowden C, Pfister D, Cooper MR, Cohen R, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) chimeric monoclonal antibody C225 in patients with EGFR overexpressing tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1996;15:1381.
18. Selvaggi G, Novello S, Torri V, Leonardo E, De Giuli P, Borasio P, et al. Epidermal growth factor receptor overexpression correlates with a poor prognosis in completely resected non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2004;15:28–32.
19. Ohsaki Y, Tanno S, Fujita Y, Toyoshima E, Fujiuchi S, Nishigaki Y, et al. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer patients with p53 overexpression. *Oncol Rep*. 2000;7:603–7.
20. Onn A, Correa AM, Gilcrease M, Isobe T, Massarelli E, Bucana CD, et al. Synchronous overexpression of epidermal growth factor receptor and HER2-neu protein is a predictor of poor outcome in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:136–43.
21. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn Jr PA, Di Maria MV, Veve R, Bremmes RM, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*. 2003;21:3798–807.
22. Ahn JH, Kim SW, Hong SM, Suh C, Kim WK, Lee IC, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in operable non-small cell lung carcinoma. *J Korean Med Sci*. 2004;19:529–35.
23. Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, Pisters PW, Langenfeld J, Dmitrovsky E. Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor  $\alpha$  is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression. *Clin Cancer Res*. 1997;3:515–22.
24. Ohta Y, Endo Y, Tanaka M, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, et al. Significance of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression in primary lung cancer. *Clin Cancer Res*. 1996;2:1411–6.
25. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y, Kawano Y, Miyahara R, Takenaka K, et al. Prognostic factors in resected pathologic (p-) stage IIIA-N2, non-small-cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:612–8.
26. Yoo J, Jung JH, Lee MA, Seo KJ, Shim BY, Kim SH, et al. Immunohistochemical analysis of non-small cell lung cancer: correlation with clinical parameters and prognosis. *J Korean Med Sci*. 2007;22:318–25.
27. Suzuki M, Iizasa T, Ko E, Baba M, Saitoh Y, Shibuya K, et al. Serum endostatin correlates with progression and prognosis of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002;35:29–34.
28. Sulzer MA, Leers MP, van Noord JA, Bollen EC, Theunissen PH. Reduced E-cadherin expression is associated with increased lymph node metastasis and unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1319–23.
29. Retera JM, Leers MP, Sulzer MA, Theunissen PH. The expression of beta-catenin in non-small-cell lung cancer: a clinicopathological study. *J Clin Pathol*. 1998;51:891–4.
30. Pantel K, Passlick B, Vogt J, Stosiek P, Angstwurm M, Seen-Hibler R, et al. Reduced expression of plakoglobin indicates an unfavorable prognosis in subsets of patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:1407–13.