

## Análisis de osteopontina como factor pronóstico y predictivo en cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y avanzado tratados con quimioterapia con o sin radioterapia en General Pico, La Pampa. Un análisis prospectivo

Matías Tosso, Mariano Mandachain, Marcelo Lione, Eduardo Ortiz, Oscar Riesco, y Emanuel A. Papparini

Hospital Gobernador Centeno, General Pico, La Pampa, Mediceuro, General Pico, La Pampa, Centro Oncológico y Terapia Radiante, General Pico, La Pampa, Fundación Infinito, Santa Rosa, La Pampa, Laboratorio Riesco S.R.L, General Pico, La Pampa, Universidad Nacional de La Pampa, General Pico, La Pampa, Argentina

### Resumen

El objetivo del trabajo fue determinar si los niveles plasmáticos de osteopontina (OPN) se relacionan con respuesta al tratamiento y supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios localmente avanzado y avanzado.

Se obtuvieron análisis plasmáticos pre- tratamiento de OPN mediante kits especiales para método ELISA en 30 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas estadios III y IV (no quirúrgicos), excluyendo aquellos con metástasis cerebrales; de ambos sexos, mayores de 18 años, sin cursar embarazo ni lactancia; con performance status (ECOG) 0 y 1, una expectativa de vida >3 meses, sin tratamiento oncológico previo, adecuada reserva medular, con clearance de creatinina >45 ml/min, que hubiesen firmado voluntariamente el consentimiento informado para participar del estudio.

Pacientes con niveles bajos de OPN tuvieron una supervivencia global significativamente superior comparado con los que tenían niveles altos ( $p=0.04$ ). No se constató la misma correlación en supervivencia libre de progresión ( $p=0.08$ ). Pacientes con niveles plasmáticos bajos de OPN no tuvieron mayor respuesta al tratamiento ( $p=0.15$ ). No obstante esto, lograron un mayor control de enfermedad ( $p=0.0007$ ), respecto de aquellos con dosajes altos.

Niveles plasmáticos bajos de OPN pre- tratamiento estarían significativamente asociados con mejor supervivencia global y control de enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y avanzado tratados con quimioterapia con o sin radioterapia.

**Palabras clave:** osteopontina, cáncer de pulmón, supervivencia

### Abstract

The purpose of the study was to establish if the osteopontin (OPN) levels have relationship with treatment response and survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in locally advanced and advanced disease.

Baseline plasma was obtained with special OPN kits for the ELISA method in 30 patients with confirmed diagnostic of NSCLC in stage III and IV (non-surgical candidates), excluding those with brain metastasis. Patients of both sexes, older than 18 years, without pregnancy and lactation, with performance-status (ECOG) 0 or 1, with life expectancy >3 months, without previous oncologic treatment, appropriate bone marrow reserve, clearance creatinine >45 ml/min, who had voluntarily signed the informed consent to participate in the study.

Patients with lower OPN levels had a significantly superior overall survival (OS) compared with those with higher levels ( $p=0.04$ ). It was not found the same correlation in progression free survival ( $p=0.08$ ). Patients with lower OPN

## Análisis de osteopontina como factor pronóstico y predictivo en cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y avanzado tratados con quimioterapia con o sin radioterapia en General Pico, La Pampa. Un análisis prospectivo

Matías Tosso, Mariano Mandachain, Marcelo Lione, Eduardo Ortiz, Oscar Riesco, y Emanuel A. Paparini

plasma levels don't had better response to treatment ( $p=0.15$ ). However, obtained better control of disease ( $p=0.0007$ ) respect to those with higher levels.

Lower pretreatment OPN plasma levels are significantly associated with better OS and control disease in patients with locally advanced and advanced NSCLC treated with chemotherapy with or without radiotherapy.

**Key words:** osteopontin, lung cancer, survival

### Introducción

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte en el mundo para ambos sexos con 1.35 millones de casos nuevos por año. El grupo con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa alrededor del 80% del cáncer de pulmón y está compuesto por distintas variantes tales como carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, entre otras<sup>1</sup>.

La gran mayoría de los pacientes presentan la enfermedad localmente avanzada o avanzada al momento del diagnóstico y son generalmente incurables<sup>2</sup>.

A pesar de la reciente evidencia del progreso en el tratamiento de esta enfermedad, los regímenes de quimioterapia proveen una modesta mejoría en la supervivencia global asociada a una toxicidad considerable<sup>3</sup>.

La selección de la quimioterapia suele ser empírica. La identificación de biomarcadores pronósticos y predictivos para CPCNP avanzado podría mejorar la decisión terapéutica y los resultados<sup>4</sup>.

Debido a que el diagnóstico de CPCNP está habitualmente supeditado a una punción aspiración con aguja fina, el descubrimiento de biomarcadores plasmáticos sería sumamente valioso<sup>5</sup>.

La osteopontina (OPN) es una glicoproteína fosforilada ácida que tiene un rango diverso de actividades biológicas<sup>6,7</sup>.

La OPN interactúa con miembros de una familia de integrinas variantes de CD 44 que estimulan procesos asociados con la progresión y transformación celular<sup>7,8</sup>. La OPN induce la expresión de una uroquinasa activadora del plasminógeno que aumenta la migración, adhesión y transformación celular, así como la capacidad de dar metástasis<sup>9,10</sup>.

Niveles elevados de OPN están directamente asociados a hipoxia tumoral, habitualmente responsable de la quimio y radorresistencia<sup>11,12</sup>. También fueron anteriormente asociados con pobres resultados en algunas enfermedades malignas como cáncer de próstata, esófago, estómago, riñón, mama y cabeza y cuello<sup>13,14</sup>.

En CPCNP, los valores plasmáticos elevados de OPN han sido correlacionados con baja supervivencia en estadios tumorales tempranos<sup>15-17</sup>.

Los niveles plasmáticos de OPN están usualmente elevados en estadios tumorales tardíos de CPCNP<sup>18</sup>.

## Análisis de osteopontina como factor pronóstico y predictivo en cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y avanzado tratados con quimioterapia con o sin radioterapia en General Pico, La Pampa. Un análisis prospectivo

Matías Tosso, Mariano Mandachain, Marcelo Lione, Eduardo Ortiz, Oscar Riesco, y Emanuel A. Paparini

Los niveles plasmáticos de OPN considerados normales en el ser humano son de 15 a 123 ng/ml<sup>5</sup>.

### Materiales y métodos

Se extrajeron 5 ml de sangre venosa de 30 pacientes incluidos en el estudio durante la semana previa a iniciar la terapia onco-específica. Fueron distribuidos en 2 tubos para hemograma (con EDTA para 2.5 ml de sangre cada uno). Se centrifugó la muestra 15 minutos a 3000 rpm y se separó el plasma. Este fue conservado a -20°C en freezer resguardado de cortes de energía por un generador externo de electricidad. Dichas extracciones fueron realizadas entre los días 8/09/2014 y 3/10/2017.

Los análisis plasmáticos de OPN se obtuvieron mediante kits especiales para método ELISA. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas estadios III y IV (no quirúrgicos), de ambos sexos, mayores de 18 años, sin cursar embarazo ni lactancia; con performance status (PS) (ECOG) 0 y 1, con expectativa de vida >3 meses, sin tratamiento oncológico previo, adecuada reserva medular, con clearance de creatinina >45 ml/min, que hubiesen firmado voluntariamente el consentimiento informado para participar del estudio. Fueron excluidos aquellos con metástasis cerebrales.

Los análisis de respuesta fueron hechos de acuerdo a la guía RESIST 1.1, y fue evaluado por TAC de tórax y abdomen superior en todos los pacientes al finalizar el 3er ciclo del tratamiento.

Los análisis de datos para este trabajo fueron generados utilizando el software del programa InfoStat © versión 2017. La supervivencia global y variables relacionales fueron estimadas según el método Kaplan Meier y comparadas con el Log Rank Test para análisis univariado.

Ninguno de los autores del trabajo manifestó conflicto de intereses que le impidiesen su normal desempeño como autores y coordinadores del ensayo prospectivo.

El consentimiento informado fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Independiente Patagónico (CEIP) de la ciudad de Santa Rosa, La Pampa; salvaguardando esta información para que sea protegida de acuerdo a los requisitos de la normativa vigente en nuestro país sobre protección de datos personales (Ley No 25.326).

### Resultados

Se obtuvieron análisis plasmáticos de OPN en 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El punto de corte para determinar el nivel alto o bajo de OPN fue de 75 ng/ml, dicho valor fue establecido por el fabricante del kit de determinaciones (© 2017 Thermo Fisher Scientific Inc.).

La edad media fue de 65.4 años (r=48-79); 23 de sexo masculino y 7 femenino. El 100% presentó un PS (ECOG) de 1. Respecto a la histología: 13 tuvieron diagnóstico de adenocarcinoma (43.3%), a 9 de ellos se les realizó la determinación de EGFR y ALK (EGFR 1/9 mutado, ALK 9/9 no traslocado); 10 epidermoide (33.3%); 6 con carcinoma indiferenciado (20%) y 1 con citología de líquido pleural con células neoplásicas (3.3%). Respecto al estadio, 11

## Análisis de osteopontina como factor pronóstico y predictivo en cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y avanzado tratados con quimioterapia con o sin radioterapia en General Pico, La Pampa. Un análisis prospectivo

Matías Tosso, Mariano Mandachain, Marcelo Lione, Eduardo Ortiz, Oscar Riesco, y Emanuel A. Paparini

(36.6%) presentaron estadio III al diagnóstico y 19 (63.3%) estadio IV; de estos últimos sólo 2 tuvieron más de un sitio metastásico (6.6%), el resto presentó sólo un sitio metastásico (93.4%).

En cuanto al método diagnóstico; en 14 fue por biopsia endoscópica (46.7%); 14 por punción biopsia (46.7%), 1 por toracoscopia (3.3%) y 1 por citología de líquido pleural (3.3%). En 5 pacientes se utilizó PET TC como método de estadificación (16.6%). Todos recibieron como primera línea terapéutica doblete con platino, a excepción del único que presentó mutación de EGFR, el cual recibió gefitinib. Ocho fueron tratados con radioterapia concurrente con quimioterapia (26.6%). Todos recibieron 1ra línea de tratamiento (100%). Sólo 6 recibieron 2 o más líneas terapéuticas (20%). Hubo 9 muertes no relacionadas con la enfermedad: 5 por toxicidad grave, 4 por neutropenia febril y 1 por síndrome de Stevens Johnson. Un paciente murió por insuficiencia respiratoria secundaria a EPOC reagudizado, y de los 3 restantes no se pudo obtener datos de la muerte, ya que las mismas fueron prematuras y sucedieron en otras localidades, motivo por el cual no se adjudicó a progresión de enfermedad ni a toxicidad del tratamiento.

La media de niveles de OPN obtenido fue de 112.4 ng/ml ( $r=11-300$ ). Como muestra la Tabla 1, los niveles de OPN no estuvieron asociados con el número de metástasis, los dosajes de LDH, el sexo, la edad, el valor inicial de hemoglobina, la histología (escamosos vs. no escamosos) ni el estadio de los pacientes (III vs. IV).

**Tabla 1.** Características de la población en relación al nivel plasmático de osteopontina

## Análisis de osteopontina como factor pronóstico y predictivo en cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y avanzado tratados con quimioterapia con o sin radioterapia en General Pico, La Pampa. Un análisis prospectivo

Matías Tosso, Mariano Mandachain, Marcelo Lione, Eduardo Ortiz, Oscar Riesco, y Emanuel A. Papparini

Características	OPN <75 ng/ml		OPN >75ng/ml		p
	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%	
<b>Edad (años)</b>					0.07
<65	5	38	8	62	
>65	6	35	11	65	
<b>Sexo</b>					0.14
Masculino	9	39	14	61	
Femenino	2	29	5	71	
<b>Histología</b>					0.19
Escamosos	3	30	10	70	
No escamosos	8	40	12	60	
<b>Estadio</b>					0.08
III	3	27	8	73	
IV	8	42	11	58	
<b>N° de sitios metastásicos</b>					0.31
0	3	27	8	73	
1	7	41	10	59	
>1	1	50	1	50	
<b>Dosaje de LDH</b>					0.14
Alto	4	36	7	64	
Bajo	2	29	5	71	
<b>Nivel de hemoglobina</b>					0.11
>10 g/dl	8	32	17	68	
<10 g/dl	3	60	2	40	

OPN: osteopontina

Comparación de la población de 30 pacientes incluidos de acuerdo al nivel plasmático de osteopontina, en relación con diferentes variables pronósticas, no advirtiéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a las mismas

Fue investigada la relación entre niveles de OPN, supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP).

Como muestra la Figura 1, la SG en el grupo que presentó dosaje bajo de OPN fue de 10 meses vs. 3.2 meses para el grupo con dosaje alto ( $p=0.04$ ). Si bien se advirtió una diferencia entre ambos grupos, la misma no fue estadísticamente significativa para la SLP: 7 meses para los pacientes con dosajes bajos vs. 2.1 meses para aquellos con dosajes altos ( $p=0.08$ ) como muestra la Figura 2.

La respuesta al tratamiento (Tabla 2) fue de 44.4% para el grupo con dosaje bajo vs. 41.6% para aquellos con OPN elevada ( $p=0.15$ ).

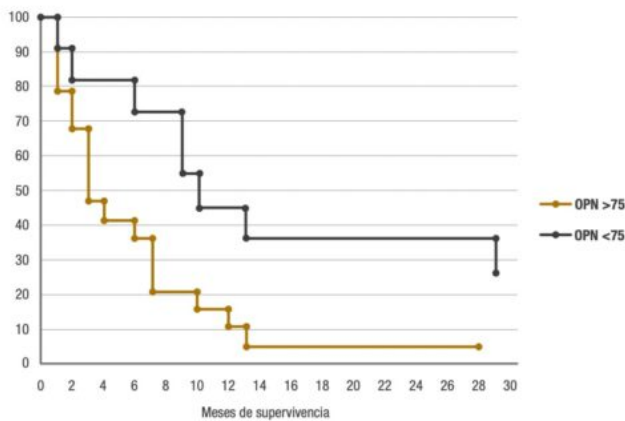
Como muestra la Tabla 3, el subgrupo de pacientes con dosajes bajos (9), a los cuales se les pudo objetivar respuesta, tuvieron mayor control de enfermedad, sumando aquellos que lograron al menos estabilizarla con los que respondieron parcial o completamente (88.8% vs. 11.1%,  $p=0.0007$ ).

De los 11 con dosajes bajos, se pudo objetivar respuesta sólo en 9, ya que 2 de ellos fallecieron prematuramente. Asimismo, en sólo 12 de los 19 con dosajes elevados pudo valorarse respuesta debido a la misma causa.

## Análisis de osteopontina como factor pronóstico y predictivo en cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y avanzado tratados con quimioterapia con o sin radioterapia en General Pico, La Pampa. Un análisis prospectivo

Matías Tosso, Mariano Mandachain, Marcelo Lione, Eduardo Ortiz, Oscar Riesco, y Emanuel A. Papparini

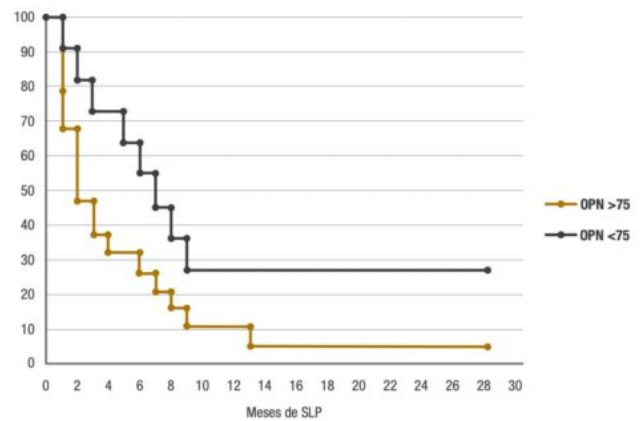
**Figura 1.** Curvas de supervivencia: concentración de osteopontina (Kaplan-Meier)



OPN: osteopontina

La supervivencia (Kaplan-Meier) muestra pacientes dicotomizados en 2 grupos, niveles de osteopontina bajos vs. altos. Aquellos con niveles bajos tuvieron una supervivencia global significativamente superior a aquellos con niveles altos: 10 meses vs. 3.2 meses ( $p=0.04$ ).

**Figura 2.** Curvas de supervivencia libre de progresión: concentración de osteopontina (Kaplan-Meier)



OPN: osteopontina; SLP: supervivencia libre de progresión

La supervivencia (Kaplan-Meier) muestra pacientes dicotomizados en 2 grupos, niveles de osteopontina bajos vs. altos. Aquellos con niveles bajos no lograron una supervivencia libre de progresión significativa respecto a aquellos con niveles altos: 7 meses vs. 2.1 meses ( $p=0.08$ ).

**Tabla 2.** Respuesta al tratamiento en relación al nivel plasmático de osteopontina

Respuesta	OPN <75 ng/ml		OPN >75ng/ml		p
	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%	
<b>Tasa</b>	44.4		41.6		0.15
<b>Respuesta completa</b>	1	100	0	0	
<b>Respuesta parcial</b>	3	38	5	62	
<b>Enfermedad estable</b>	4	80	1	20	
<b>Progresión</b>	1	14	6	86	
<b>Pacientes no evaluados</b>	2	22	7	78	

OPN: osteopontina

Se comparan las respuestas obtenidas con los dosajes plasmáticos de osteopontina. A pesar de que hay una mejor respuesta en los pacientes con dosajes bajos, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.15$ ).

**Tabla 3.** Control de enfermedad

Dosaje plasmático	N° pacientes	Sí	No	p
<b>OPN &lt;75 ng/ml</b>	9	8 (88.8%)	1 (11.1%)	0.0007
<b>OPN &gt;75 ng/ml</b>	12	6 (50%)	6 (50%)	

OPN: osteopontina

Se muestran los 21 pacientes a los cuales se les pudo objetivar respuesta; de los mismos, 9 tuvieron dosajes bajos de osteopontina. Este subgrupo tuvo 88.8% de control de enfermedad ( $p=0.0007$ ).

## Análisis de osteopontina como factor pronóstico y predictivo en cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y avanzado tratados con quimioterapia con o sin radioterapia en General Pico, La Pampa. Un análisis prospectivo

Matías Tosso, Mariano Mandachain, Marcelo Lione, Eduardo Ortiz, Oscar Riesco, y Emanuel A. Papparini

### Discusión

Nuestra hipótesis para este trabajo, basada en datos preclínicos, fue que los niveles de proteínas relacionadas con la hipoxia tumoral como la OPN podrían correlacionarse con resultados clínicos en CPCNP avanzado. La hipoxia tumoral se define como niveles subfisiológicos de oxígeno, lo cual sucede en la mayoría de los tumores humanos y es prevalente en CPCNP<sup>19</sup>. Está asociada con señales de amplificación para angiogénesis, resistencia a quimio y radioterapia, con aumento del potencial metastásico<sup>20</sup>.

Las células malignas expuestas a hipoxia son inducidas a transcribir un set de genes, entre los cuales se encuentran aquellos que codifican para OPN, inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)<sup>21</sup>. Debido a esto, la hipoxia podría ejercer así una presión selectiva sobre la población celular tumoral, promoviendo la angiogénesis, mutaciones del p53 y generando resistencia a la apoptosis<sup>22</sup>.

Los componentes del microambiente tumoral juegan un papel muy importante en la progresión tumoral<sup>23</sup>, en particular los monocitos que están recluidos con diferenciación de malignidad dentro de los macrófagos<sup>24</sup>. Estos son habitualmente influenciados a gran escala por citoquinas, que ante la presencia de hipoxia tumoral, estimulan estos macrófagos que desencadenan la expresión de factores proangiogénicos y mitogénicos<sup>25</sup>.

Estos elementos combinados resultan en una peor SG para aquellos pacientes con extensa hipoxia tumoral<sup>22</sup>.

En nuestro estudio informamos que los niveles bajos de OPN es un marcador significativamente asociado con mayor SG ( $p=0.04$ ). La relación entre el valor de OPN y la supervivencia fue generalmente lineal, a mayor concentración plasmática de OPN menor supervivencia. A diferencia del estudio del SWOG S0003, no hubo correlación entre niveles bajos de OPN y mayor respuesta al tratamiento ( $p=0.15$ ), al igual que la SLP ( $p=0.08$ ); variables que no alcanzaron la significancia estadística, esto quizás pueda ser atribuido al escaso número de pacientes incluidos en el trabajo<sup>5</sup>.

En resumen, encontramos una asociación positiva entre niveles plasmáticos bajos de OPN y mayor SG y control de enfermedad, motivo por el cual la OPN podría ser considerado como un biomarcador pronóstico en pacientes con CPCNP irreseccables tratados con quimioterapia con o sin radioterapia.

En conclusión, niveles plasmáticos bajos de OPN pre-tratamiento estarían significativamente asociados con mejor SG y control de enfermedad en pacientes con CPCNP localmente avanzado y avanzado tratados con quimioterapia con o sin radioterapia.

Dicho trabajo debería continuar a los fines de aumentar el tamaño de la población y confirmar los resultados obtenidos; de ser así, podría considerarse seriamente OPN como un factor pronóstico independiente.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

### Bibliografía

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001; 51:15-36.

## Análisis de osteopontina como factor pronóstico y predictivo en cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y avanzado tratados con quimioterapia con o sin radioterapia en General Pico, La Pampa. Un análisis prospectivo

Matías Tosso, Mariano Mandachain, Marcelo Lione, Eduardo Ortiz, Oscar Riesco, y Emanuel A. Paparini

2. Armstrong JG: Tumors of the lung and mediastinum, in Leibel SA, Phillips TL (eds): Textbook of Radiation Oncology (vol 1). Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1998, pp 567-600.
3. Belani CP. Single agents in the second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998; 25:10-4.
4. Gandara DR, Lara PN, Lau DH, Mack P, Gumerlock PH. Molecular-clinical correlative studies in non-small cell lung cancer: application of a three-tiered approach. *Lung Cancer* 2001; 34 Suppl 3:S75-80.
5. Mack PC, Redman MW, Chansky K, et al. Lower osteopontin plasma levels are associated with superior outcomes in advanced non-small-cell lung cancer patients receiving platinum-based chemotherapy: SWOG Study S0003. *J Clin Oncol* 2008; 26:4771-6.
6. Rodrigues LR, Teixeira JA, Schmitt FL, Lindmark- Månsson H. The role of osteopontin in tumor progression and metastasis in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1087-97.
7. Chakraborty G, Jain S, Behera R, et al. The multifaceted roles of osteopontin in cell signaling, tumor progression and angiogenesis. *Curr Mol Med* 2006; 6:819-30.
8. Liaw L, Skinner MP, Raines EW, et al. The adhesive and migratory effects of osteopontin are mediated via distinct cell surface integrins. Role of alpha v beta 3 in smooth muscle cell migration to osteopontin in vitro. *J Clin Invest* 1995; 95:713-24.
9. Senger DR, Perruzzi CA, Papadopoulos A. Elevated expression of secreted phosphoprotein I (osteopontin, 2ar) as a consequence of neoplastic transformation. *Anticancer Res* 1989; 9:1291-9.
10. Tuck AB, Arsenault DM, O'Malley FP, et al. Osteopontin induces increased invasiveness and plasminogen activator expression of human mammary epithelial cells. *Oncogene* 1999; 18:4237-46.
11. Le QT, Kong C, Lavori PW, et al. Expression and prognostic significance of a panel of tissue hypoxia markers in head-and-neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:167-75.
12. Le QT, Sutphin PD, Raychaudhuri S, et al. Identification of osteopontin as a prognostic plasma marker for head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2003; 9:59-67.
13. Ramankulov A, Lein M, Kristiansen G, et al. Elevated plasma osteopontin as marker for distant metastases and poor survival in patients with renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133:643-52.
14. Shimada Y, Watanabe G, Kawamura J, et al. Clinical significance of osteopontin in esophageal squamous cell carcinoma: comparison with common tumor markers. *Oncology* 2005; 68:285-92.
15. Schneider S, Yochim J, Brabender J, et al. Osteopontin but not osteonectin messenger RNA expression is a prognostic marker in curatively resected non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:1588-96.
16. Boldrini L, Donati V, Dell'Omodarme M, et al. Prognostic significance of osteopontin expression in early-stage non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:453-7.
17. Le QT, Chen E, Salim A, et al. An evaluation of tumor oxygenation and gene expression in patients with early stage non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2006; 12:1507-14.
18. Chang YS, Kim HJ, Chang J, Ahn CM, Kim SK, Kim SK. Elevated circulating level of osteopontin is associated with advanced disease state of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57:373-80.
19. Urtasun RC, Parliament MB, McEwan AJ, et al. Measurement of hypoxia in human tumours by non-invasive spect imagin of iodoazomycin arabinoside. *Br J Cancer Suppl* 1996; 27:S209-12.
20. Choi KS, Bae MK, Jeong JW, Moon HE, Kim KW. Hypoxia induced angiogenesis during carcinogenesis. *J Biochem Mol Biol* 2003; 36:120-7.
21. Semenza GL. Involvement of hypoxia-inducible factor 1 in human cancer. *Intern Med* 2002; 41:79-83.
22. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, Scher RL, Dewhirst MW. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:285-9.
23. Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumor- host interface. *Nature* 2001; 411:375-9.
24. Murdoch C, Giannoudis A, Lewis CE. Mechanisms regulatin the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues. *Blood* 2004; 104:2224-34.
25. Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *J Immunol* 2005;



## Análisis de osteopontina como factor pronóstico y predictivo en cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y avanzado tratados con quimioterapia con o sin radioterapia en General Pico, La Pampa. Un análisis prospectivo

Matías Tosso, Mariano Mandachain, Marcelo Lione, Eduardo Ortiz, Oscar Riesco, y Emanuel A. Papparini

175:6257-63.