

LA ESTEROTAXIA EN TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

DR. HÉCTOR LÓPEZ

VENEZUELA

El diagnóstico clínico de las lesiones orgánicas del sistema nervioso central intracraneal es limitado debido a que el cerebro se encuentra en el interior de una estructura rígida que es el cráneo. Muchas lesiones profundas intracraneales o situadas en zonas elocuentes, así como aquellas que se encuentran en pacientes de alto riesgo para ser abordados mediante procedimientos neuroquirúrgicos clásicos, ameritan un procedimiento especial para su diagnóstico anatomopatológico. La biopsia cerebral por esterotaxia es un procedimiento diagnóstico relativamente simple y seguro, con mortalidad de 0,4 %, morbilidad de 4 % y una precisión con un margen de error menor de 5 mm con respecto a la diana escogida (tumor). Esterotaxia proviene del griego στερεός stereós "duro, rígido" y τάξις táxis "ordenación ó posicionamiento". En 1908 Sir Horsley y Clarke realizaron la primera biopsia esterotáxica, posteriormente Spiegel y Wycis en los años 40 desarrollan el primer marco esterotáxico. Este método sufre un cambio importante en la década de los 70 con la aparición de la tomografía axial

computarizada y se debe a Conway en 1973 que estableció el valor diagnóstico histológico. Para su realización se requiere de un marco esterotáxico, más utilización de imágenes (TAC y RMN) se realizan 3 coordenadas antero posterior, lateral y profundidad. De esta manera localizamos la diana donde se va a practicar la toma de biopsia. Es un abordaje diagnóstico que generalmente se realiza en pocos minutos, con sedación. El paciente permanece de 12 a 24 h bajo observación. Este procedimiento es mínimamente invasivo, nos permite la obtención de muestra de tejido cerebral y nos precisa características de tamaño y localización para su posterior análisis anatomopatológico, con destrucción ínfima de tejido cerebral indemne. La finalidad de esta técnica es planificar la indicación terapéutica adecuada y poder evitar intervenciones neuroquirúrgicas innecesarias. Para que este procedimiento se realice con éxito se requiere un equipo multidisciplinario compuesto por neuroradiólogos, neuropatólogos, anestesiólogos, oncólogos y neurocirujanos.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN CÁNCER

DRA. AÍDA FALCÓN DE VARGAS.

VENEZUELA

La investigación de las alteraciones cromosómicas, los avances en el conocimiento de los oncogenes, los genes supresores o anti-oncogenes, su ubicación cromosómica y sus

alteraciones en el cáncer humano, ha permitido importantes avances en el conocimiento del fenómeno de la transformación maligna, y muy importantes aplicaciones en el diagnóstico y

el pronóstico de las leucemias, los linfomas y los tumores sólidos. Importantes avances en el conocimiento del fenómeno de la transformación maligna han ocurrido en la última década, y han conducido al descubrimiento de alteraciones citogenéticas y moleculares útiles en el diagnóstico y el establecimiento del pronóstico en estas patologías, lo que nos permite vislumbrar perspectivas alentadoras para la prevención y el tratamiento del cáncer. La importancia de las alteraciones cromosómicas en el cáncer se establecieron desde los inicios de la citogenética, al reconocer que algunas anormalidades constitucionales presentan elevada frecuencia de cáncer; los pacientes con síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21) presentan leucemia aguda con una frecuencia 10 a 15 veces mayor que los niños normales de la misma edad; los sujetos con síndrome de Klinefelter (47, XXY) tienen frecuencia de cáncer de mama similar a la de las mujeres normales, los pacientes con el síndrome de la disgenesia gonadal mixta, quienes presentan un cariotipo 45, X/46, XY o 46, X, dic(Yq), (cromosoma Y dicéntrico, es decir con dos centrómeros), y los que presentan disgenesia gonadal XY, que tienen neoplasias del tipo del gonadoblastoma o del disgerminoma. La observación de que las células malignas muestran importantes anormalidades en el número o en la estructura de los cromosomas ha sido relevante. Son frecuentes las alteraciones numéricas en las células tumorales con aumento (hiperdiploidía), o disminución (hipodiploidía) en el número de los cromosomas y células que contienen un número cromosómico aparentemente normal pero que presentan aberraciones estructurales (células pseudodiploides); numerosos rompimientos con fracturas, fragmentos acéntricos, cromosomas marcadores de apariencia bizarra, cromosomas "diminutos", dicéntricos, tricéntricos o en anillo. También puede observarse el fenómeno de la endorreduplicación, en el cual los cromosomas se duplican pero no se separan y la presencia de poliploidías y de grandes poliploidías. No obstante, el aporte más significativo de la

citogenética lo constituye la demostración de alteraciones cromosómicas específicas en las neoplasias, tanto en las leucemias y los linfomas como en los tumores sólidos de gran aplicación clínica para el establecimiento del diagnóstico y el pronóstico de la neoplasia. Presentaremos algunas de las alteraciones observadas con mayor frecuencia en estudios realizados en algunos grupos de pacientes estudiados por nosotros con estas patologías, y hallazgos aportados por la literatura internacional.

ALTERACIONES ESPECÍFICAS EN NEOPLASIAS

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

En la leucemia mieloide crónica (LMC) se describe por primera vez una alteración cromosómica específica conocida como cromosoma Philadelphia o Ph-1. Del 85 % al 90 % de los pacientes con esta entidad presentan esta alteración que fue identificada por medio de las técnicas de bandas, como una translocación en la cual parte del brazo largo del cromosoma 22 se transloca al brazo largo del cromosoma número 9, lo que se describe en la nomenclatura actual como t(9;22)(q34;q11). Los pacientes que presentan el cromosoma Philadelphia (Ph-1+ positivos) tienen mejor pronóstico que aquellos que no muestran esta anormalidad (Ph-1+ negativos), los primeros, con los esquemas terapéuticos actuales, alcanzan una sobrevida de hasta cinco o seis años, mientras que en los últimos la sobrevida es menor de un año. Es posible anticipar la aparición de la fase blástica de la leucemia mieloide crónica mediante el estudio citogenético, antes de que aparezcan los síntomas se encuentran alteraciones que muestran un patrón de evolución clonal. Estas alteraciones son: trisomía del cromosoma 8, presencia de un doble cromosoma Philadelphia, isocromosoma de brazos largos del 17 [i(17q)] o trisomía del cromosoma 19. Hay notable variación geográfica en la frecuencia de estas aberraciones. Así, la trisomía 8 varía del 21 % en Nueva York al 76 % en Japón; el i(27q), de

7 % en Suecia a cerca del 30 % en Moscú; y el doble cromosoma Philadelphia, del 7 % en Rusia al 54 % en Francia. Esta variabilidad no ha sido interpretada con claridad, y diversos factores se han invocado, bien sea diferencias en la susceptibilidad o en la exposición a agentes genotóxicos, al uso de diferentes drogas citostáticas o a distintos criterios en la referencia para el estudio de los pacientes. Desde el punto de vista molecular, el estudio de los oncogenes ha permitido entender las consecuencias de los rearrreglos estructurales cromosómicos. En el caso del cromosoma Philadelphia, Heisterkamp y col., localizaron el oncogén celular homólogo al de la leucemia murina de Abelson (c-abl) en la banda 9q34, y De Klein y col., demostraron que al ocurrir la translocación c-abl se reubica en el cromosoma 22. Los rompimientos en el oncogén c-abl ocurren antes del exón I, en este exón o en sitios intermedios entre el exón I y el exón II, y en el cromosoma 22 en la "región closter de rompimiento" o bcr, cuya longitud es de 5,8 kilobases. El gen híbrido o quimérico que se forma es el resultado de la fusión del extremo 5' de bcr y el extremo 3' de c-abl y produce un mRNA de 8,5 kilobases. El producto del gen híbrido bcr-abl es el polipéptido 210k que está presente en las células de la leucemia mieloide crónica, en vez del producto normal de c-abl que es el polipéptido 145k. Los 25 aminoácidos del extremo N-terminal de esta proteína son reemplazados por 600 aminoácidos codificados por bcr; esto aparentemente le confiere a la proteína capacidad oncogénica, porque se trata de una tirosina-cinasa que presenta homología con un receptor transmembranal relacionado con el control de la proliferación celular normal.

LEUCEMIA AGUDA NO LINFOCÍTICA. La leucemia aguda no linfocítica (LANL) es la que se presenta con mayor frecuencia en la edad adulta, particularmente entre la quinta y sexta décadas. Los criterios para su clasificación han sido fijados por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB). Se encuentran alteraciones cromosómicas identificables en más de la mitad de los pacientes

con LANL. Las aneuploidías +8, -7 y -5, se encuentran con frecuencia similares en todos los subgrupos (M1,M2,M4,M5,M6), y algunas alteraciones estructurales contribuyen a definir claramente estos subgrupos, como sucede con la translocación t(8;21) en el M2; la translocación t(15;17) encontrada prácticamente en el 100 % de los casos del grupo M3; la inversión o la delección 16 en el M4, y la delección o la translocación (11q) en el M5. La translocación 8;21 es más frecuente en pacientes jóvenes y es muy rara después de los 50 años. En realidad esta translocación es la aberración citogenética más común en niños con LANL.

LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA (M3) que se caracteriza por predominancia de promielocitos en la médula ósea, hipofibrinogenemia y tendencia hemorrágica, el re-arreglo cromosómico específico es la t(15;17) (q22;q11). Estos pacientes presentan con frecuencia coagulación intra-vascular diseminada. La frecuencia y el tipo de alteraciones cromosómicas son útiles para establecer el pronóstico. Los porcentajes más altos de remisión completa se han obtenido en las alteraciones t(8;21) y +21, lo mismo que con la inversión 16. En contraste, las respuestas más pobres se obtienen en pacientes con hiperdiploidías, o con anomalías de los cromosomas 7 y 5. La duración de la remisión completa en los pacientes con LANL de novo puede estimarse cercana a 11 meses y no se encuentran diferencias significativas al comparar las alteraciones entre sí. Sin embargo, la duración es mayor en aquellos pacientes que tienen sólo células normales (13 meses), que en los que únicamente presentan cariotipos anormales (tres meses). La sobrevida es mayor en pacientes con cariotipos normales (10 meses) que con cariotipos anormales (cuatro meses), y con relación a las alteraciones específicas, la mayor es con la t (8; 21), y la menor con las monosomías de los cromosomas 5 y 7 y con las hiperdiploidías. Las sobrevidas mayores corresponden a las aneuploidías del cromosoma 7 y a la translocación t (15;17).

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS.

Alrededor del 50 % de los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) presentan alteraciones cromosómicas tipo aneuploidías. Se han involucrado mecanismos de inestabilidad cromosómica en la generación de estas alteraciones, que reflejan errores en los genes comprometidos en el daño del ADN celular. En base a estos hallazgos citogenéticos, se han clasificado en SMD con cariotipo normal, SMD con anormalidades cromosómicas balanceadas que conllevan a la generación de oncogenes de fusión y SMD con cariotipo complejo (> de 3 anormalidades cromosómicas). Los SMD pueden ser primarios (de novo) o secundarios. El 30 % - 50 % de los SMD de novo presentan anormalidades cromosómicas y 80 % en los secundarios. En el SMD de novo la frecuencia de cariotipo complejo es del 30 % y se asocia con una mayor evolución a la leucemia mieloide aguda (LMA). Las alteraciones cromosómicas predominantes de los SMD corresponden a deleciones (-5,5q-, -7,7q-, 11q-, 20q-, -Y) lo que sugiere un mecanismo patogénico basado en pérdida de genes supresores de tumores o haploinsuficiencia de genes indispensables en la hematopoyesis. Otra alteración frecuente es la trisomía 8. Estas anormalidades cromosómicas poseen valor pronóstico, es decir, los pacientes con cariotipo normal, alcanzan un 60 % de remisión completa con tratamiento (sobrevida 16 meses), mientras que los pacientes con cariotipo complejo tienen una tasa de remisión completa del 20 % (sobrevida 4 a 5 meses). Pacientes con policitemia vera presentan alteraciones cromosómicas (20 %), como la deleción 20q-, la deleción 13q-, las trisomías 8 y 9 y la trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 1.

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es más común en niños que en adultos y su mayor frecuencia se encuentra entre los tres a cinco años de edad. Más del 70 % de los pacientes tienen anormalidades citogenéticas que, como en el caso de las leucemias mieloides, muestran

una distribución no al azar y sirven para la clasificación diagnóstica y para establecer el pronóstico. Las alteraciones más importantes son las trisomías, siendo las más frecuentes la 21, 6, 8 y 18; y las monosomías 7 y 20. Existe un grupo de pacientes con un número modal cromosómico cercano al haploide entre 26 y 28, que tiene mal pronóstico, mientras que cerca del 15 % de los pacientes tienen un número modal hiperdiploide, con más de 50 cromosomas, y presentan mejor pronóstico. Para establecer el pronóstico también es necesario tomar en consideración la edad del paciente, la cuenta leucocitaria, el porcentaje de blastos en sangre periférica, la morfología celular y el inmunofenotipo, el compromiso del sistema nervioso central y la presencia o ausencia de tumor mediastinal.

ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS.

En las enfermedades linfoproliferativas crónicas el estudio citogenético es más complicado porque la actividad mitótica espontánea es escasa y sólo es apropiada con mitógenos específicos para la estirpe de las células B que constituyen el grupo más frecuente. La alteración más común es la trisomía 12, seguida por la presencia de un cromosoma marcador 14q+, el cual se debe, en la mayoría de los casos, a la t(11;14)(q13;q32), presente también en el mieloma múltiple y en la leucemia de células plasmáticas. Se ha establecido que los pacientes con cariotipo normal tienen mejor pronóstico y que los pacientes con trisomía 12 tienen pronóstico menos favorable que los que presentan otras alteraciones.

LINFOMAS.

Se han encontrado importantes alteraciones cromosómicas en los linfomas; una de las mejor estudiadas es la translocación t(8;14)(q24;q32), re-arreglo específico en el linfoma de Burkitt, en el cual el oncogen c- myc normalmente localizado en el cromosoma 8 (q24), es reubicado en las vecindades de los genes que codifican para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (14q32). La translocación también puede hacerse entre el cromosoma 8 y el 2 (p12), donde se

encuentran los genes de las cadenas ligeras kappa de las inmunoglobulinas, o entre el 8 y el 22 (q11), donde se localizan los genes de las cadenas ligeras lambda. En estos dos últimos casos los genes de las cadenas ligeras pasan a la vecindad de c-myc en el cromosoma 8. En el linfoma folicular (nodular) de células pequeñas cuando presenta la translocación t(14;18) (q32;q21), se alcanza una supervivencia mayor de 10 a 15 años, siendo peor el pronóstico si hay trisomía del cromosoma 2 o duplicación 2p. **SÍNDROMES DE INESTABILIDAD CROMOSÓMICA.** Los síndromes que se conocen como de inestabilidad cromosómica son entidades mendelianas con un patrón de herencia autosómico recesivo, cuyos sujetos afectados muestran alteraciones cromosómicas estructurales y presentan en la niñez o en la adolescencia diferentes tipos de neoplasias. Los principales síndromes de inestabilidad cromosómica son la anemia de Fanconi, la ataxia telangiectásica, el síndrome de Bloom y el xeroderma pigmentosum. **LA ANEMIA DE FANCONI.** Presenta elevada frecuencia de aberraciones espontáneas, tipo cromosomas dicéntricos, fragmentos y figuras tri-radiadas y tetra radiadas asimétricas que involucran cromosomas no homólogos. La frecuencia de estas alteraciones se incrementa al exponer las células a la acción de la mitomicina C o del metil-metano-sulfonato (MMS). **ATAXIA TELANGIECTÁSICA.** El hallazgo citogenético más interesante involucra a los cromosomas 7 y 14. Es frecuente encontrar inv(7), inv(14), t(7;14) o t(14;14), siendo esta última una translocación en tándem. Los sitios de rompimiento no ocurren al azar, porque los más frecuentemente involucrados son 7p14, 7q35, 14q12 y 14qter; recientemente se ha reconocido también el compromiso de 2p11, 2p12, 22q12 y 22q13. Re-arreglos similares ocurren en linfocitos normales, pero con mucha menor frecuencia que en la ataxia telangiectásica. Todos estos sitios de rompimiento corresponden a la localización de genes de las inmunoglobulinas, de los receptores de las células T o de antígenos

leucocitarios. Por consiguiente, puede postularse que ocurre un re-arreglo molecular de las super familias de genes de las inmunoglobulinas en las alteraciones cromosómicas que acompañan a la ataxia telangiectásica. **SÍNDROME DE BLOOM.** Se encuentran alteraciones espontáneas y figuras tetrarradiadas simétricas, que involucran cromosomas homólogos. La frecuencia de intercambio de cromátides hermanas (ICH) se incrementa en un 10 %-15 %. Esta frecuencia se eleva cuando las células se someten a la acción de agentes mutagénicos que también son oncogénicos. Los hallazgos en el síndrome de Bloom permiten reforzar el nexo entre mutaciones génicas, cambios en la fisiología cromosómica y la aparición del cáncer. **XERODERMA PIGMENTOSUM.** Las alteraciones cromosómicas que se encuentran en él, son el resultado de fallas en los mecanismos de reparación del daño ocasionado en la molécula del ADN. El mecanismo defectuoso es la reparación por escisión, que no permite responder adecuadamente a la acción mutagénica de la luz ultravioleta, por lo cual los pacientes presentan cáncer de la piel que puede ser del tipo escamocelular, basal, melanoma, queratoacantoma, hemangiomas o sarcomas. **TUMORES SÓLIDOS.** Cuando las neoplasias tipo tumores embrionarios como el retinoblastoma, nefroblastoma o tumor de Wilms y neuroblastomas son bilaterales, tienen un patrón de transmisión compatible con herencia autosómica dominante. La delección cromosómica 13q14 caracteriza esta neoplasia. El evento mutacional se relaciona con la pérdida del gen supresor o antioncogen localizado en la banda 13q14. La delección no es el único mecanismo para que ocurra esta pérdida de heterocigocidad, porque puede ser secundaria a una no separación cromosómica con pérdida del cromosoma que porta el alelo normal, a una recombinación mitótica, a inactivación génica o a mutación en el locus Rb. El estudio de los fragmentos polimórficos de longitud variable utilizando enzimas de restricción, ha permitido llegar a las mismas conclusiones: para que aparezca el

retinoblastoma se necesita la pérdida del alelo que lleva el gen supresor normal. Esta homocigocidad también se requiere para que aparezca el osteosarcoma, tumor secundario que se encuentra en el 10 % de los pacientes con retinoblastoma. En el caso del nefroblastoma o tumor de Wilms la situación es muy similar a la del retinoblastoma: cuando la neoplasia se acompaña de aniridia, anomalías genitales y retardo mental (síndrome Wagr), se encuentra la deleción 11p13. La pérdida de heterocigocidad para el correspondiente gen supresor también ha sido demostrada en este tumor. El papel de esta deleción ha sido investigado mediante técnica de hibridización por microtransferencia celular, al introducir un cromosoma 11 normal en las células tumorales. Con la técnica mencionada de transferencia de cromosomas, se conoce en la actualidad un número mayor de ejemplos de este efecto de supresión tumoral, lo que evidencia la presencia de los genes supresores o antioncogenes. Es notorio, que en el caso del neuroblastoma el efecto supresor se haya logrado con la manipulación del cromosoma 17 y no con la del cromosoma 1, cuya deleción del brazo corto acompaña esta neoplasia. La explicación radica en que en el brazo corto del cromosoma 17 se localiza el gen supresor p53 que se encuentra involucrado en más del 70 % de las neoplasias en el humano. **CÁNCER DE MAMA.** Alta frecuencia de monosomías principalmente de los cromosomas X, 6, 7, 9, 17, 19 y 22 ha sido observada. Hay una asociación entre las monosomías de los cromosomas 17 y 22 con el estado negativo para los receptores de estrógenos y progestágenos ($P=0,027$, $P=0,050$). También se encontró asociación entre la monosomía del cromosoma 19 con edad avanzada ($P=0,034$), observándose formas más agresivas de la enfermedad cuando ésta presente. Las monosomías fueron características de carcinomas ductales infiltrantes de todos los grados. En los demás tipos de carcinoma su frecuencia es más baja. Fragilidades y roturas cromosómicas y cromatídicas se han observado. **TUMORES**

COLORRECTALES. Los tumores colorrectales constituyen un motivo de consulta frecuente en los servicios de gastroenterología a nivel mundial, representando la segunda causa de muerte en el mundo y la cuarta causa de mortalidad por cáncer en Venezuela. Usualmente comienza como un pólipo benigno que en muchas ocasiones se transforma en maligno debido a una mutación a nivel del código genético que controla el crecimiento y la reparación celular. Hemos reportado alteraciones cromosómicas observadas en muestras de tumores colorrectales benignos y malignos. Se encontraron anomalías cromosómicas clonales (73,33%), en carcinomas y pólipos adenomatosos, (63,6%), tipo monosomía de los cromosomas 8 y 22, trisomías de los cromosomas 11 y 18 y uno solo de los casos con una anomalía estructural, del (17p). Las anomalías cromosómicas clonales en pólipos adenomatosos han sido relacionadas con inicio de la enfermedad maligna, y en el caso de los carcinomas, se ha relacionado con progresión de la enfermedad hacia las metástasis y muerte, por lo que la utilización del análisis citogenético podría establecerse como un factor pronóstico para los pacientes con poliposis adenomatosa no familiar. **CÁNCER DE PRÓSTATA.** La aneusomía del cromosoma 7 que está significativamente asociada a un grupo de pacientes de peor evolución, con tumores con grado de Gleason más elevado, y la trisomía de dicho cromosoma, que aparece como un cambio prácticamente constante en esos pacientes de mal pronóstico son las alteraciones más frecuentes reportadas en nuestros estudios y en la literatura internacional. En muestras de tejido obtenido a partir de biopsias por punción, la aneusomía 7 ha sido también correlacionada tanto con la progresión local como con el comportamiento metastásico, estando particularmente involucradas las deleciones de la región 7q31 con el grado de diferenciación histológica, estadio patológico y la progresión sistémica. Es en esta región 7q31 donde se localizaría el proto-oncogen met, alterado en el

carcinoma papilar de células renales, y en diferentes tipos de cáncer como son los de mama, colon, ovario y procesos linfoproliferativos de células, así como en el cáncer de próstata, en los que estaría implicado en la progresión sistémica, menor tiempo de recidiva y menor tiempo de supervivencia. La aneusomía del cromosoma 8, también ha sido implicada en la carcinogénesis de varios tumores y se muestra como un factor pronóstico de cara a progresión sistémica de la enfermedad, además de tener una correlación significativa con el mayor grado histológico y estadio patológico en el cáncer de próstata. En el cáncer de próstata parece ser que existen deleciones homocigóticas y frecuentes pérdidas alélicas que afectan a los loci 8p22, lo cual sugiere la presencia de un gen supresor putativo tumoral en esa región. Es de interés destacar la presencia del oncogen myc, localizado en la región 8q24 y que en el cáncer de próstata se encuentra asociado con la presencia de afectación ganglionar, enfermedad recurrente, un menor tiempo libre de enfermedad y una menor supervivencia. Entre otras alteraciones cromosómicas asociadas con mal pronóstico, encontramos la aneusomía del cromosoma Y, que estaría asociada con una tasa incrementada de muerte atribuida al tumor, incluso comportándose como factor pronóstico independiente. Las alteraciones del cromosoma Y son frecuentes en el cáncer de próstata cuando son estudiadas por citogenética clásica, y también está presentes en otros tumores como leucemias, carcinoma renal, entre otros. La ganancia del cromosoma Y, junto la del cromosoma X, fue la alteración más frecuente, detectada por Gburek y col., al analizar ganglios metastásicos en pacientes afectos de cáncer de próstata con un estadio D1. También parece de importancia el cromosoma 10, en el que han sido descritas deleciones que afectan a determinadas secuencias en el cáncer de próstata, fundamentalmente a nivel de la región 10q22-q24.55, y frecuentemente asociadas a pérdidas de la región 10p, en especial la región 10p11.2, siendo evidente la presencia

de un gen supresor tumoral en dichas regiones. Las pérdidas que afectan a la región del brazo largo aisladamente son más frecuentes en aquellos tumores con metástasis en ganglios linfáticos que en aquellos localizados o localmente invasivos, mientras que las pérdidas que afectan a 10p aisladamente, son más frecuentes en los tumores localizados, sugiriendo que las pérdidas que afectan a 10p pueden determinar tumores menos invasivos, mientras que las pérdidas que afectan a 10q desempeñarían un papel importante en la progresión tumoral a estadios más avanzados, determinando un peor pronóstico. Entre otras alteraciones cromosómicas asociadas a un mal pronóstico se encuentran las deleciones que afectan a la región 16q24 del cromosoma 16, que parecen ser una alteración frecuente en el cáncer de próstata y que se asocia a una expresión disminuida y función alterada en las E-caherinas, lo cual contribuiría al potencial metastásico del tumor. Teniendo en cuenta las revisiones de la literatura, y los hallazgos de nuestros grupos de pacientes estudiados, se ha podido identificar un posible patrón citogenético de mal pronóstico que estaría representado por la presencia de aneuploidía y/o aneusomía del cromosoma 7(+/-), la existencia de aneusomías que afecten a más de un cromosoma (clonales en mosaico) y la presencia de poblaciones celulares hipertetrasómicas. El oncogen bcl-2, que inhibe la apoptosis incluso en presencia de una copia normal de p53. Se encuentra sobre expresado en el cáncer de próstata andrógeno-independiente, favoreciendo no sólo su crecimiento, sino también resistencia a la supresión hormonal, y antineoplásicos. Unos genes supresores, implicados en el proceso de tumor génesis residen en los cromosomas 10q y 16q. Los genes PTEN o MMAC1 localizados en el cromosoma 10 regulan la motilidad celular y las interacciones con la matriz celular a través de la cascada de señales mediadas por la proteína quinasa B/Akt, relacionada con el cáncer de próstata avanzado. Existen otros genes supresores tumorales implicados en el cáncer de

próstata, como el gen del retinoblastoma (cromosoma 13), mutado o delecionado en el 35 % de los tumores de próstata avanzados, el gen

KAI1 (cromosoma 11), los genes p53 y nm23 (cromosoma 17).

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

DRA. MILAGROS GUTIÉRREZ.

VENEZUELA

Se denomina cáncer de mama triple negativo (CMTN) a un subtipo de cáncer de mama invasivo, que se caracteriza por la ausencia de expresión inmunohistoquímica de los receptores hormonales tanto de estrógenos y progesterona y del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (Her2Neu). Genéticamente se relaciona con el cáncer de mama basal like y con la mutación BRCA. Se observa generalmente en afroamericanas e hispanas, jóvenes y de bajos recursos socioeconómicos. Ocupa el 15 % -20 % en el cáncer de mama. En general, tiene una historia natural caracterizada por temprana recaída y corta sobrevida, generalmente se presenta con ganglios positivos y el 30 % en estadios avanzados con metástasis visceral y cerebral sintomática con una sobrevida media de 13 meses una vez desarrollada la metástasis. En el cáncer de mama triple negativo en estadios con riesgo de recaída, aunque no exista una evidencia contundente de su beneficio por la ausencia de estudios fase III retrospectivos, se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante con esquemas de antraciclinas y taxanos asociados a agentes alquilantes especialmente la ciclofosfamida. En el metanálisis de Di Leo y col., sugiere el beneficio de las antraciclinas en comparación con ciclofosfamida, metotrexato y 5 Fluoracilo (CMF) y la evidencia clínica con los taxanos es limitada y se basa en estudios retrospectivos como lo son: CALGB 9344, CALGB 9741 y BCIRG001. En lo que respecta a la quimioterapia

neoadyuvante, uno de los aspectos importantes ha sido la tasa de respuesta patológica completa (pCR), la cual en la mayoría de los estudios varía entre 8 % - 20 %. En contraste la tasa de pCR en CMTN con terapias similares ha sido de alrededor del 25 %. Este fenómeno denominado “triple negative paradox” ha sido suficientemente soportado pero su razón, hasta ahora se desconoce. Aunque la quimioterapia con antraciclinas y taxanos son ahora el estándar de tratamiento actual, es importante resaltar la utilización y asociación de otros agentes como la capecitabina, la ixabepilona, las sales de platino en pacientes con mutación BRCA 1, agentes antiangiogénicos como el bevacizumab y las terapias blanco como los inhibidores de la vía mTOR, vía HDAC (deacilasa histona) y la vía de la polimerasa ribosa poly ADP (PARP) (Cuadro 1 y 2). En el cáncer de mama metastático existen muchas alternativas de tratamiento, en la actualidad es fundamental individualizar esta terapia de acuerdo a factores como estado hormonal de la paciente, intervalo de recaída o presencia de enfermedad avanzada en el diagnóstico, sitios de enfermedad metastásica y fundamentalmente tener en cuenta el estado de los receptores hormonales y del Her2Neu. En el caso de las pacientes con cáncer de mama triple negativo se presentan con enfermedad metastásica visceral sintomática, por lo que se recomienda quimioterapia con antraciclinas, taxanos asociados o no con bevacizumab, otra

alternativa es la combinación de ixabepilona con capecitabina en aquellas pacientes refractarias a antraciclinas y taxanos. En cuanto a la biología molecular y a las terapias blanco, encontramos el iniparid, un inhibidor de la vía PARP. En un estudio fase III donde se comparó quimioterapia con gemcitabina y carboplatino con o sin iniparid, en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo, se observó una tasa de respuesta objetiva de 48 % vs. 16 % y un beneficio clínico de 62 % vs. 21 % a favor del brazo que contenía iniparid. Otras líneas en investigación en este subgrupo de pacientes son los inhibidores de la vía mTor como el everolimus, inhibidores de

la tirosina kinasa y los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico como cetuximab y panitumomab.

El avance en el diagnóstico, diferenciación e individualización del cáncer de mama ha sido de gran importancia en los últimos años, por lo que es necesario determinar todos los aspectos relacionados con la paciente y la biología del tumor, con la finalidad de aplicar un tratamiento que garantice una alta tasa de respuesta y un beneficio tanto en la supervivencia libre de enfermedad, en la libre de recaída y en la global de las pacientes con cáncer de mama.

Cuadro 1. *Summary of completed neoadjuvant chemotherapy trials.**

Clinical trials	Design	Drugs	Population	pCR rate %
Silver et al.	Phase II single arm	Cisplatin × 4	TNBC	6/28 (21)
Byrski et al.	Retrospect	All; CMF; AD; AC/FAC; cisplatin	BRCA1 mut.	All: 24/102 (24) CMF: 1/14 (7) AD: 2/25 (8) AC/FAC: 11/51 (22) Cisplatin: 10/12 (83)
Bear et al.	Phase III. random	Arm 1A: D × 4 → AC × 4 Arm 1B: D + X × 4 → AC × 4 Arm 1C: D + G × 4 cycles → Ac × 4	HER2–	Arm 1A: 102/393 (26) Arm 1B: 91/390 (23) Arm 1C: 106/388 (27)
Alba et al.	Phase II random	Arm A: EC × 4 cycles → D × 4 Arm B: EC × 4 cycles → D + Carbo × 4	Basal-like	Arm A: 14/46 (30) Arm B: 14/47 (30)
Zelnak et al.	Phase II random	Arm A: D × 4 cycles → X × 4; Arm B: D + X × 8 cycles.	HER2–	Arm A: 2/25 (8) Arm B: 3/26 (12) Arm A/B (TNBC): 4/21 (19)
Von Minckwitz et al.	Phase III random	Arm 1 (responder): TAC × 4 Arm 2 (responder): TAC × 6 Arm 3 (non responder): TAC × 4 Arm 4 (non responder): VX × 4	Any breast cancer	Arm 1-4 TNBC: 77/198 (39) Non-TNBC: 22/147 (15)
Huober et al.
Baselga et al.	Phase II single arm	Ixabepilone × 4	Any cancer breast	TNBC: 11/42 (26) Non-TNBC: 18/119 (15)

*TNBC: triple-negative breast cancer; pCR: pathological complete response; M: methotrexate; F: 5-fluorouracil; Retrospect.: retrospective study; T: paclitaxel; Carbo: carboplatin; D: docetaxel; C: cyclophosphamide; A: doxorubicin; E: epirubicin; X: capecitabine; G: gemcitabine; V: vinorelbine.

Int J Breast Cancer. 2012;2012:385978.

Cuadro 2. Summary of neoadjuvant bevacizumab-based chemotherapy trials.*

Clinical trials	Design	Drugs	Population	Status	pCR rate %
Gerber et al.	Phase III	Arm 1: EC × 4 → D × 4 Arm 2: EC+ Bev × 4 → D + Bev × 4	TNBC	Completed	Arm 1: 96/342 (28) Arm2:119/327(36.4)
Bear et al (NSABP B-40)	Phase III random	Arm 1A-C: Anthracycline- taxane-based chemotherapy Arm 2A-C: Anthracycline- taxane-based chemotherapy + Bev	HER2-	Completed	All Arms Bev: 203/588 (35) All Arms/no Bev: 168/592 (28) TNBC Bev: 121/236 (51) TNBC/no Bev: 115/243 (47) HR+ Bev: 82/352 (23) HR+/no Bev: 53/349 (15)
CALGB- 40603	Phase II random	Arm 1: T→ AC Arm 2: T + Bev → AC + Bev Arm 3: T + Carbo → AC Arm 4: T + Carbo + B → AC + Bev	TNBC	Ongoing	—

*TNBC: triple-negative breast cancer; pCR: pathological complete response; Bev: bevacizumab; T: paclitaxel; Carbo: carboplatin; D: docetaxel; C: cyclophosphamide; A: doxorubicin; E: epirubicin. *Int J Breast Cancer*. 2012;2012:385978.

REFERENCIAS

- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA*. 2006;295(21):2492-2502.
- Newman LA. Surgical issues and preoperative systemic therapy. *Cancer Treat Res*. 2008;141:79-98.
- Fisher B, Brown A, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2672-2685.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-1281.
- Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: Primary tumour chemo-sensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329-2334.
- Perou CM, Sørile T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumour subclasses with clinical implications. *Nat Genet*. 2001;98(19):10869-10874.
- Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1037-1044.

9. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678-5685.
10. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1145-1153.
11. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):375-379.
12. Bear HD. The effect on pCR of bevacizumab and/or antimetabolites added to standard neoadjuvant chemotherapy: NSABP protocol B-40. *J Clin Oncol*. 2011;29:abstract (LBA1005).
13. Alba E. Chemotherapy (CT) with or without carboplatin as neoadjuvant treatment in patients with basal-like breast cancer: GEICAM 2006-03-A multicenter, randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2011;29:[abstract 1015].
14. Zelnak AB. Final results from randomized phase II trial of preoperative docetaxel (D) and capecitabine (C) given sequentially or concurrently for HER2-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2011;29:[abstract 1118].
15. Huober J, Von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm DM, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: Overall results from the Gepar-Trio study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(1):133-140.
16. Baselga J, Zambetti M, Llombart-Cussac A, Manikhas G, Kubista E, Steger GG, et al. Phase II genomics study of ixabepilone as neoadjuvant treatment for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):526-534.
17. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelia S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2812-2823.
18. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):3950-3957.
19. Natrajan R, Weigelt B, Mackay A, Geyer FC, Grigoriadis A, Tan DS, et al. An integrative genomic and transcriptomic analysis reveals molecular pathways and networks regulated by copy number aberrations in basal-like, HER2 and luminal cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(3):575-589.
20. Carey LA. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:[abstract]1009.
21. Baselga J. Cetuximab + cisplatin in estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative, HER2-negative (Triple-negative) metastatic breast cancer: Results of the randomized phase II BALI-1 trial. Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium; 2010; PD01-01.
22. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(2):359-363.
23. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5210-5217.
24. Folkman J. What is the evidence that tumours are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(1):4-6.
25. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New Engl J Med*. 2007;357(26):2666-2676.
26. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3239-3247.
27. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1252-1260.
28. Gerber B. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 686 triple-negative primary breast cancers: Secondary endpoint analysis of the GeparQuinto study (GBG 44) *J Clin Oncol*. 2011;29:[abstract]1006.

29. Von Minckwitz G. Neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab: Primary efficacy endpoint analysis of the GEPARQUINTO Study (GBG 44). Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium. 2010:[abstract]: S4-6.
30. Gonzalez-Angulo AM. Open label, randomized clinical trial of standard neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel followed by FEC (T-FEC) versus the combination of paclitaxel and RAD001 followed by FEC (TR-FEC) in women with triple receptor-negative breast cancer (TNBC). J Clin Oncol. 2011;29:[abstract] 1016.
31. Keen JC, Yan L, Mack KM, Pettit C, Smith D, Sharma D, et al. A novel histone deacetylase inhibitor, scriptaid, enhances expression of functional estrogen receptor α (ER) in ER negative human breast cancer cells in combination with 5-aza 2'-deoxycytidine. Breast Cancer Res Treat. 2003;81(3):177-186.
32. Lacevic M, Minton S, Schmitt M. Phase II trial of the HDAC inhibitor, vorinostat, in combination with tamoxifen for patients with advanced breast cancers who have failed prior anti-hormonal therapy. Breast Cancer Res Treat. 2007;106: 2097(Suppl 1):S117.
33. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95(19):1482-1485.
34. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on post neoadjuvant endocrine therapy tumour characteristics. J Natl Cancer Inst. 2008;100(19):1380-1388.
35. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, et al. Iniparid plus chemotherapy in metastatic triple negative breast cancer. New Engl J Med. 2011;364:205-214.

CUIDADOS PALIATIVOS PRECOCES EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN EL MANEJO DE CÁNCER PULMÓN NO CÉLULAS PEQUEÑAS, EXPERIENCIA DE LA CONSULTA EXTERNA DE LA UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN DE MADRID

DR. JUAN MANUEL NÚÑEZ OLARTE.

ESPAÑA

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, y a nivel internacional (Suecia, Canadá, EEUU, España), se detecta una tendencia creciente hacia una mayor agresividad quimioterápica en el último mes de vida de los pacientes tumorales⁽¹⁻⁴⁾. Esta tendencia, sin justificación obvia, alcanza cifras del 45 % de los pacientes en entornos hospitalarios muy cercanos al nuestro (Carrión R en Hospital de Arganda - comunicación congreso SEOM). Por otro lado, estudios estadísticos realizados hace años ya señalaron un beneficio en la supervivencia de los pacientes aceptados en

programas de cuidados paliativos (CP) en EE.UU con primarios de pulmón, páncreas, colon e ICC⁽²⁻⁶⁾. Sin embargo, otros programas de CP, sin las suficientes garantías de calidad, han resultado incapaces de obtener beneficios en la supervivencia⁽³⁾. Recientemente, un estudio realizado en un centro de cáncer norteamericano ha confirmado que la administración de una consulta externa (CE) hospitalaria de CP, en el mismo centro, a pacientes de cáncer de pulmón no células pequeñas (NCP) metastásico en tratamiento con quimioterapia (QTP), prolonga

la supervivencia de los pacientes una media de 2,7 meses. Además los pacientes que acudieron a la CE de CP presentaron mejor calidad de vida, mayor porcentaje de fallecimientos en CP, y menor agresividad terapéutica al final de la vida (reducción de QTP de 53 % al 36 % en el último mes de vida etc.)⁽⁷⁾. Por otro lado, se observó que un 1/3 pacientes en el estudio pensaban que la QTP era curativa, y >50 % esperaban que la QTP erradicase el tumor. El trabajo precoz de la CE de CP permitió al paciente/ familia entender su pronóstico, y ajustar sus decisiones de tratamiento rechazando la QTP⁽⁷⁾. Estos dos trabajos son los que fundamentaron hace un año la decisión de la puesta en marcha de la CE de CP

RESULTADOS DE LOS PRIMEROS 10 MESES DE LA CE DE CP DEL HGUGM (11/2010 - 9/2011)

Para el análisis de los resultados es importante señalar que la CE ha permanecido cerrada durante las vacaciones de navidad, semana santa y durante el cierre de la UCP en el IPR (agosto y primera quincena de septiembre). El proyecto original contemplaba tan sólo pacientes remitidos desde hospital de día con cáncer de pulmón metastásico. No obstante, y a partir de 2/11, se han aceptado también en la CE pacientes procedentes directamente de comité de tumores, radioterapia, unidad de CP y equipo de soporte de atención domiciliaria.

Creemos importante destacar los siguientes datos y resultados

- Consulta externa un día completo a la semana, de 8:30 a 15:00 h los miércoles
- 1 médico + 1 enfermera de la UCP
- Planificación habitual: 2 pacientes nuevos + 2 revisiones + 1 urgencia⁽³⁾
- 44 pacientes citados hasta la fecha (8 meses operativos de CE) - 42 entraron en contacto con la unidad de CP- 36 contactaron a través de la CE (lo que confirma los 60 pacientes nuevos/ año previstos en nuestros planes iniciales)

- 48 % acuden a primera revisión -19 % a segunda revisión- 2 % a octava revisión
- 77 % pacientes acaban ingresando en la unidad de CP- 20,5 % ingresan 2 veces - 2 % ingresan 4 veces
- A finales 9/2011 han fallecido el 61 % (de ellos el 89 % en la UCPA ó UCPSA) (en estudio de Ternel y col.⁽⁷⁾, 2010 el 7,1 %)
- Pacientes muy activos: 5 QTP, 2 PIC a oncología médica, 6 RTP, 2 PIC a oncología radioterápica, 1 PIC a oftalmología, 1 stent esofágico, 1 PIC a soporte ventilatorio
- Las procedencias han sido: 69 % cáncer pulmón metastásico desde hospital de día, 16 % otros primarios desde comité, 12 % otras procedencias
- Supervivencia media desde 1ª consulta a fallecimiento 53,22 días (rango 3- 242 días) aproximadamente 2 meses (en estudio de Ternel y col.. 2010 fueron 5,7 meses - hay margen pues para enviar antes los pacientes a la CE)
- Supervivencia media desde 1ª consulta a actualidad en los no fallecidos 136,5 días (rango 59- 350) aproximadamente 4,5 meses
- La inmensa mayoría de los pacientes cáncer de pulmón metastásico aprovechó la CE para abandonar de buen grado la QTP
- Solo 1/42 (2 %) pacientes recibió QTP agresiva en el último mes de vida (en estudio de Ternel y col. 2010 fueron 36 % pacientes)
- 4/29 pacientes cáncer de pulmón continúan con QTP y siguen con buena calidad de vida
- 9-13/42 pacientes han presentado sospecha o diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, lo que ha motivado el diseño de una tesis doctoral para estudiar este aspecto.

En conjunto, los resultados nos parecen altamente satisfactorios, y observamos una clara similitud con los resultados del estudio inicial de Ternel y col. Creemos muy importante destacar la contribución de la CE de CP al trabajo de los profesionales oncólogos en hospital de día

en su esfuerzo por recomendar a los pacientes y familias la interrupción del tratamiento con QTP. Asimismo, creemos haber detectado otros aspectos de satisfacción relevantes:

- Satisfacción en oncología médica con los resultados iniciales de la CE - petición de ampliación de la CE a otros primarios tumorales, y a otros días en la semana
- Enorme satisfacción pacientes y familias con la continuidad cuidados entre CE de oncología y CE de CP, y con la recuperación del contacto con el hospital tras la decisión del comité de tumores
- Satisfacción en los equipos de CP por la oportunidad de ampliar la cobertura paliativa a colectivos de pacientes previamente insuficientemente cubiertos
- Mejoría y simplificación en los circuitos de ingreso y derivación entre ESAD y UCP

CONSIDERACIONES FINALES

Autores de reconocido prestigio en nuestro campo vienen defendiendo con insistencia la expansión de programas de CP como el nuestro en centros hospitalarios de cáncer. Su argumento reside en el hecho de que “el acceso precoz a los cuidados paliativos sólo puede suceder en consulta externa”⁽³⁾. De hecho la editorial del NEJM, que acompañaba al ya mencionado trabajo de Ternel y col.⁽⁷⁾, propugna un cambio en el paradigma de los CP. Esta editorial nos invita a asumir nuevos pacientes con necesidades paliativas, pero con supervivencias más prolongadas de lo habitual hasta ahora en nuestros programas de CP⁽⁹⁾. Por último, el vigente plan estratégico de cuidados paliativos de la comunidad de Madrid 2010, apuesta por la incorporación de ideas innovadoras que mejoren la excelencia en la atención⁽¹⁰⁻¹²⁾.

REFERENCIAS

1. Nappa U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B.

Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann Oncol.* 2011 [epub ahead of print].

2. Ho TH, Barbera L, Saskia R, Lu H, Neville BA, Earle CC. Trends in the aggressiveness of end-of-life cancer care in the universal health care system of Ontario, Canada. *J Clin Oncol.* 2011;29(12): 1587-1591.

3. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):315-321.

4. Sanchez Muñoz A, Perez Ruiz E, Saez MI, Trigo JM, Galindo MM, Manzanque L, et al. Limited impact of palliative chemotherapy on survival in advanced solid tumors in patients with poor performance status. *Clin Transl Oncol.* 2011;13(6):426-429.

5. Connor SR, Pyenson B, Fitch K, Spence C, Iwasaki K. Comparing hospice and non hospice patient survival among patients who die within a three-year window. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33:238-246.

6. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, Balan S, Brokaw FC, Seville J, et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer. *JAMA.* 2009;302(7):741-749.

7. Ternel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:733-742.

8. Ternel JS, Greer JA, Admane S, Gallagher ER, Jackson VA, Lynch TJ, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: Results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2319-2326.

9. Spoon AS, Centeno C, Rodriguez J, Rps W. What keeps a palliative medicine physician so busy with patients? Time expenditure in palliative care. *Palliat Med.* 2009;23:181.

10. Bruera E. Cuidados paliativos: calidad, ahorro, cantidad y, sin embargo, los líderes aún no compran. *Medicina Paliativa.* 2010;17(5):253-254.

11. Kelley AS, Meier DE. Palliative care: A shifting paradigm. *N Eng J Med.* 2010;363:781-782.

12. Plan Estratégico de Cuidados Paliativos de la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Sanidad y Consumo 2010.

CRITERIOS TÉCNICOS Y ÉTICOS DE LA SEDACIÓN EN CUIDADOS PALIATIVOS EN ESPAÑA

DR. JUAN MANUEL NÚÑEZ OLARTE.

ESPAÑA

INTRODUCCIÓN. Los cuidados paliativos (CP) son un área de conocimiento joven en la medicina con sus raíces en el hospice británico de los años 60 y 70, y que se caracteriza por una atención integral del paciente en situación terminal y su familia. La verdadera expansión internacional de esta filosofía y modelo de organización sanitaria, así como especialidad médica, se produjo a partir de los 80 y 90 al evolucionar el hospice hacia los CP. Podemos afirmar que a partir de 1990 comienzan los CP en España (fecha de la creación de la unidad de CP del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid). Desde los comienzos el trabajo cotidiano enfrentó a los profesionales de CP con los dilemas éticos del final de la vida: eutanasia, suicidio asistido, sedación terminal, etc. Tuvieron que desarrollarse nuevos conocimientos, y habilidades técnicas por parte de los profesionales de CP, para poder abordar las necesidades del paciente terminal y sus familias. Simultáneamente, se producía una reflexión ética por parte de estos mismos profesionales, que estaban construyendo un nuevo cuerpo de doctrina científica con su investigación y su experiencia clínica. Durante los años 90 y 2000 varios países europeos abrieron el debate legislativo sobre la eutanasia y el suicidio asistido. Las sociedades científicas de CP nacionales (Sociedad Española de Cuidados Paliativos - SECPAL) e internacionales (*European Association for Palliative Care - EAPC, National Hospice and Palliative Care Organization - NHPCO*), con apoyo de la OMS, insisten desde entonces en el valor propio de los CP que antecede al debate sobre la eutanasia, y el imperativo ético de garantizar una cobertura

suficiente de CP a la población.

En los últimos años hemos asistido en España y Europa a un gran crecimiento de los CP, con una gran generalización de los mismos a través de los sistemas públicos de salud. Por ejemplo: en España y nuestra comunidad de Madrid se han publicado sucesivamente:

- Plan integral de CP de Madrid 2005
- Estrategia nacional de CP del Sistema Nacional de Salud 2007
- Plan estratégico de CP de Madrid 2010
- Revisión de la estrategia nacional de CP del SNS 2010.

Mientras las administraciones sanitarias europeas dedicaban sus esfuerzos a la implementación de los CP, las sociedades científicas (SECPAL, EAPC, NHPCO) trabajaban en los consensos profesionales necesarios para garantizar la calidad técnica y ética de los nuevos procedimientos aplicados. De este modo el trabajo de las sociedades científicas de CP ha generado de hecho una nueva “*lex artis*” previamente inexistente. En este proceso nuestra unidad de CP ha tenido una contribución significativa con numerosas publicaciones científicas⁽¹⁻⁶⁾ que han sido empleadas como referencia de “*lex artis*” por el comité de expertos seleccionado por el Colegio de Médicos de Madrid, a petición judicial, para el análisis de las 400 historias clínicas de pacientes sedados en las urgencias del Hospital de Leganés (Madrid) en 2004. DEFINICIONES, FRECUENCIA, INDICACIONES. Según la definición de la SECPAL, sedación paliativa es: “la administración deliberada de fármacos, en las dosis y combinaciones requeridas, para reducir la consciencia de un paciente con enfermedad

avanzada o terminal, tanto como sea preciso para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con su consentimiento explícito, implícito o delegado”⁽³⁾. También, según la definición de la SECPAL, sedación terminal es: “la administración deliberada de fármacos para lograr el alivio, inalcanzable con otras medidas, de un sufrimiento físico y/o psicológico, mediante la disminución suficientemente profunda y previsiblemente irreversible de la conciencia en un paciente cuya muerte se prevé muy próxima y con su consentimiento explícito, implícito o delegado”⁽³⁾. La sedación terminal es un tipo particular de sedación paliativa que se emplea en la situación de agonía. Aproximadamente el 22 % de los enfermos ingresados en una unidad de CP de agudos precisarán sedación terminal para el control de su sintomatología en la agonía. Las indicaciones para la sedación terminal varían en los estudios en función del recurso específico de CP (lugar de la atención) y el contexto cultural. Las indicaciones que a continuación se refieren proceden de nuestra unidad de CP de agudos, y han sido extraídos de la referencia⁽¹⁾ (un mismo paciente puede tener varias indicaciones):

	%
1. Delirium	73
2. Sufrimiento psicológico	41
3. Disnea	9
4. Hemorragia	9
5. Dolor	4,5

GARANTÍAS ÉTICAS. Las garantías éticas para una buena toma de decisiones respecto a la sedación en cuidados paliativos fueron ya definidas en un documento de la SECPAL en 2002⁽³⁾.

- Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados que justifiquen la refractariedad del síntoma deben quedar reflejados en la historia clínica.
- El consentimiento verbal del paciente o/y familia debe quedar reflejado en la historia clínica.
- La descripción del proceso de ajuste de

sedación (con titulación/ optimización individualizada de las dosis) debe quedar reflejado en la historia clínica, y siempre valorando los parámetros de respuesta (nivel de conciencia y ansiedad etc). La escala de sedación de Ramsay permite ajustar la disminución de la conciencia de forma proporcionada al sufrimiento del enfermo (4ª garantía ética-criterio de proporcionalidad)

FÁRMACOS EMPLEADOS

La escalera de sedación paliativa/ terminal empleada en nuestra unidad de CP ha sido aceptada para su empleo en los planes de CP de Madrid y Andalucía por indicar algunos casos. Los fármacos que recomendamos en cada escalón son los siguientes:

1. Midazolám
2. Levomepromazina
3. Fenobarbital o propofol

Recomendaciones recientes de las sociedades internacionales de CP (EAPC, NHPCO)

La EAPC ha publicado recientemente en 2009 sus recomendaciones para la sedación en CP^(7,8). En las mismas la EAPC considera:

- La sedación como una terapia importante y necesaria para el cuidado de un grupo selecto de pacientes de CP
- Que la aplicación prudente de esta medida requiere de una debida caución, y de una buena práctica clínica.
- Que la falta de atención a potenciales riesgos y prácticas problemáticas, puede conducir a una práctica dañina y ausente de ética, que podría minar la credibilidad y reputación de los clínicos responsables y sus instituciones, y dañar a la disciplina de la Medicina Paliativa de una forma más global.
- Las guías de práctica clínica útiles para educar a los responsables médicos, identificar estándares de buena práctica, promover un cuidado óptimo y conducir un mensaje importante al staff, pacientes y familias: que la sedación paliativa es una práctica aceptada

y ética cuando se emplea en las circunstancias adecuadas.

- Que la sedación paliativa debe efectuarse de un modo que sea éticamente aceptable para el paciente, la familia y los profesionales sanitarios (contexto cultural europeo)
- La sedación paliativa tiene sus propios efectos adversos y riesgos potenciales.

Por otro lado, la EAPC en sus recomendaciones, reconoce también la existencia de una serie de prácticas problemáticas ^(8,9).

- El abuso de la sedación paliativa con intención de anticipar la muerte (eutanasia lenta). Por ejemplo en pacientes sin síntomas refractarios, o mediante dosis que deliberadamente exceden lo necesario para el confort del paciente. Estas prácticas representan una desviación inaceptable, y a menudo ilegal, de la práctica clínica ética.
- El empleo no juicioso de la sedación paliativa cuando la indicación no justifica el empleo de una medida tan radical. Por ejemplo: médicos superados por la situación, médicos que no consultan a especialistas de CP, familias que presionan por necesidades propias y no del paciente.
- El retraso no juicioso en la administración de la sedación paliativa. Por ejemplo por parte de facultativos superados por la complejidad de las discusiones en el final de la vida, y que huyen hacia delante empleando tratamientos fútiles
- La aplicación de la sedación paliativa por debajo de los estándares reconocidos. Por ejemplo: falta de consentimiento del paciente/ familia, falta de monitorización de los síntomas, falta de valoración de todos los factores contributivos al sufrimiento del paciente, escalada farmacológica chapucera, empleo de fármacos inadecuados, falta de atención a las necesidades de la familia, falta de atención a las necesidades profesionales. Las recomendaciones recientes

de la NHPCO, publicadas en 2010 (9), reconocen la incapacidad de esta sociedad científica norteamericana de establecer recomendaciones para la sedación paliativa por razón de sufrimiento existencial o psicológico (nuevamente es el contexto cultural, en este caso norteamericano, el que condiciona esta posición). Por otro lado, sí recomiendan que se efectúen auditorías clínicas periódicas que incluyan:

- Indicaciones/ síntomas
- Fármacos
- Consentimiento informado paciente/familia
- Nutrición e hidratación
- Apoyo familia y staff
- Ajuste del proceso de sedación
- Eficacia/ resultados
- Complicaciones.

En conclusión, la sedación paliativa es una excelente herramienta terapéutica en el enfermo en situación terminal que padece síntomas refractarios, pero no es la panacea universal. Tiene que estar bien indicada, debe aplicarse por profesionales con las debidas habilidades técnicas y siguiendo un protocolo de actuación con sus correspondientes garantías éticas.

REFERENCIAS

1. Fainsinger RL, Waller A, Bercovici M, Bengston K, Landman W, Hosking M, et al. A multi-centre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliat Med.* 2000;14:257-265.
2. Couceiro A, Núñez Olarte JM. Orientaciones para la sedación del enfermo terminal. *Medicina Paliativa.* 2001;8(3):138-143.
3. Porta i Sales J, Núñez Olarte JM, Altisent Trota R, Gisbert Aguilar A, Loncan Vidal P, Muñoz Sánchez D, et al. Aspectos éticos de la sedación en cuidados paliativos. *Medicina Paliativa.* 2002;9(1):41-46.
4. Fainsinger RL, Núñez Olarte JM, deMoissac D. The cultural differences in perceived value of disclosure and cognition: Spain and Canada. *J Palliat Care.*

2003;19(1):43-48.

5. Núñez Olarte JM. Research on attitudes towards euthanasia in terminally ill patients. *Eur J Palliat Care*. 2003;10(2):68-71.
6. Núñez Olarte JM, Gracia Guillen D. Cultural issues and ethical dilemmas in palliative and end-of-life care in Spain. *Cancer Control*. 2001;8(1):46-54.
7. Núñez Olarte JM, Lopez Imedio E. En: Núñez Olarte JM, Lopez Imedio E, editores. *Guía rápida de manejo avanzado de síntomas en el paciente terminal*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.
8. Cherny NI, Radbruch L, the Board of the European

Association for Palliative Care. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med*. 2009;23(7):581-593.

9. Kirk TW, Mahon MM for the Palliative Sedation Task Force of the National Hospice and Palliative Care Organization Ethics Committee. National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO) position statement and commentary on the use of palliative sedation in imminently dying terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(5):914-923.

EMBOLIZACIÓN Y RADIOFRECUENCIA EN LESIONES HEPÁTICAS

DR. MOISÉS ROIZENTAL

VENEZUELA

En esta conferencia se resumirán las indicaciones, los resultados y la técnica del tratamiento regional del cáncer de hígado, tanto primario como metastásico, utilizando la quimioembolización, ablación con radiofrecuencia, se mencionarán otras técnicas percutáneas, como ablación con criocirugía, microondas y alcohol. Es bien conocido el excelente resultado que aporta la quimioembolización (administración de quimioterapia emulsificada con lipiodol, y posteriormente la oclusión arterial de las arterias que nutren el tumor con partículas de poli vinil alcohol o micro esferas). La quimioembolización se viene utilizando en el tratamiento del hepatocarcinoma, desde hace más de dos décadas, en aquellos casos no quirúrgicos y donde no está indicado el tratamiento de ablación percutánea. La adriamicina mezclada

con lipiodol es la principal droga utilizada en estos casos, hoy en día se demuestran buenos resultados con micro partículas impregnadas con doxorubicina, otros protocolos utilizan distintas drogas de quimioterapias con similares resultados. La ablación con radiofrecuencia es el tratamiento percutáneo más frecuente realizado, tanto en tumores primarios, como en metástasis localizadas sólo en el hígado, cuyo tamaño sea menor o igual a 4 cm y cuyo número menor o igual a 3. El tratamiento regional de los tumores primarios y metastásicos del hígado, ameritan el manejo multidisciplinario, donde usualmente participa el oncólogo clínico, cirujano oncólogo, hepatólogo y radiólogo intervencionista. Mostraremos los resultados de la literatura y nuestros resultados de los últimos diez años, tanto enfermedad primaria, como metastásica al hígado.

COLOCACIÓN DE PUERTO PARA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA, SUBCUTÁNEO

DR. MOISÉS ROIZENTAL

VENEZUELA

En esta conferencia hablaremos sobre la técnica, indicaciones y resultados de la colocación de puerto subcutáneo por vía yugular, guiada con ultrasonido y fluoroscopia. Hoy en día la administración de quimioterapia endovenosa, amerita el uso rutinario de los puertos de infusión de quimioterapia, su colocación puede

ser vía yugular o braquial, el uso de ultrasonido disminuye la morbilidad de la intervención, y el uso de la fluoroscopia garantiza la posición ideal del puerto. Mostraremos nuestra experiencia en la Unidad de Radiología Intervencionista de la Policlínica Metropolitana y los resultados publicados.

EFECTOS TARDÍOS DE TERAPIA ANTICANCEROSA EN NIÑOS

DR. CÉSAR GIMÉNEZ GONZÁLEZ.

VENEZUELA

El objetivo principal del tratamiento del cáncer del niño es alcanzar la curación del paciente para que pueda alcanzar un desarrollo normal y tener una vida adulta productiva y útil. La definición de curación del niño con cáncer tiene los siguientes aspectos: el primero es conseguir la situación en la que no se observan signos ni síntomas de la enfermedad; el segundo es alcanzar un momento en el que no exista o sea mínimo el riesgo de recaída y el tercero implica la restauración completa de la salud tanto en su dimensión física, como funcional y psicosocial. Los avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer pediátrico y la mejoría de los cuidados de soporte han permitido alcanzar tasas de supervivencia y de curación de niños con cáncer impensables hace 20 o 30 años: más del 70 % de los niños menores de 15 años diagnosticados en la década de los 90 serán supervivientes a largo plazo y en el año 2000 se estimó que 1 de cada 900 personas con edades entre 16 y 44 años era un superviviente de cáncer pediátrico. Estos logros tienen un precio: muy pocos supervivientes de cáncer a esta edad estarán libres a largo plazo de problemas relacionados con la enfermedad. Estas disfunciones pueden ser orgánicas (daño renal, cardíaco, amputaciones), psicológicas, educacionales, familiares o sociales. Por la corta edad de los enfermos tratados y su

potencial longevidad, los efectos secundarios del tratamiento tienen gran impacto en sus vidas y en la sociedad, y son incluso de más importancia que las complicaciones agudas del tratamiento citotóxico aplicado después del diagnóstico. El interés de los efectos secundarios del cáncer y su tratamiento es relativamente reciente para el oncólogo pediatra. Las tasas de supervivencia del cáncer infantil en los años 60 eran de un 20 %, en el año 2000 se aproximan al 80 %. Por lo tanto lo que hace 50 años sería un lujo, el estudio de los efectos tardíos del cáncer y su tratamiento, hoy en día se han convertido en un campo de actuación médica que afecta a oncólogos, pediatras, internistas, psicólogos, trabajadores sociales, etc.

La cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, los efectos psicológicos de la enfermedad y del tratamiento y la discriminación social que produce toda enfermedad crónica producen efectos muy variados en los supervivientes de cáncer. La evolución continua y de los tipos de terapia (antineoplásicos, técnicas quirúrgicas, avances en técnica y tecnología para la radioterapia), hace que la predicción de los efectos secundarios a largo plazo basados en controles históricos sea difícil e incluso imposible (desconocemos el efecto que un determinado tratamiento puede tener en la madurez de la vida). El espectro de los

efectos tardíos está evolucionando y continuará cambiando en el futuro. La naturaleza de estas secuelas depende de distintos factores

Factores relacionados con el tumor

- Localización del tumor.
- Efectos directos en el tejido.
- Disfunción orgánica inducida por el tumor.
- Efectos mecánicos.

Factores relacionados con el tratamiento

- Radioterapia: dosis totales, tamaño de la fracción, volumen del órgano o tejido, tipo de energía de la máquina.
- Quimioterapia: tipo de sustancia, intensidad de las dosis, dosis acumulada, esquema de administración.
- Cirugía: técnica, sitio.
- Uso de terapia de modalidad combinada.
- Transfusión de hemoderivados.
- Trasplante de células hematopoyéticas.

Factores relacionados con el huésped

- Sexo.
- Edad en el momento del diagnóstico.
- Tiempo desde el diagnóstico o el tratamiento.
- Estado de desarrollo.
- Predisposición genética.
- Sensibilidades relacionadas con el tejido y la capacidad de reparación del tejido normal.
- Estado pre-mórbido de salud.
- Condición socio-económica.

A continuación algunos de los efectos tardíos más importantes.

SEGUNDAS NEOPLASIAS MALIGNAS.

Las segundas neoplasias (SNM), que pueden ser benignas o malignas, se definen como neoplasias histológicamente diferenciadas que se presentan al menos dos meses después de la finalización del tratamiento para la neoplasia maligna primaria. Los sobrevivientes de cáncer infantil tienen un aumento del riesgo de SNM que varía según los factores relacionados

con el huésped (por ejemplo, características genéticas, funcionamiento inmunitario, estado hormonal), el tratamiento del cáncer primario, las exposiciones ambientales y el estilo de vida. El *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) notificó una incidencia acumulada a 30 años de 20,5 % (excluyen el cáncer de piel no melanoma). Esto representa un aumento del riesgo seis veces mayor de SNM entre los sobrevivientes en comparación con la población general. Las SNM son la principal causa de mortalidad tardía sin recaída.

EFFECTOS TARDÍOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

La radiación, la quimioterapia y las sustancias biológicas, tanto independientemente como en combinación, aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares en los sobrevivientes de cáncer infantil; de hecho, se notificó que la muerte por enfermedad cardiovascular representan 26 % del riesgo absoluto excesivo de muerte 45 o más años después del diagnóstico en los adultos que sobrevivieron cánceres infantiles y que es la causa principal de mortalidad no por cáncer en patología seleccionadas como el linfoma de Hodgkin (LH). Durante los 30 años posteriores al tratamiento de un cáncer, es ocho veces más probable que los sobrevivientes mueran por causas cardíacas y 15 veces más probable que se les diagnostique una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) que en la población general. Las exposiciones terapéuticas que confieren el riesgo más alto son las antraciclina (doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, epirubicina y mitoxantrona) y la radiación torácica. Los riesgos para el corazón se relacionan con las dosis acumuladas de antraciclina, el método de administración, la cantidad de radiación aplicada a diferentes profundidades del corazón, el volumen y las áreas específicas del corazón irradiado, la dosis total y fraccionada de irradiación, la edad en el momento de la exposición, el período de latencia y el sexo. **EFFECTOS TARDÍOS SOBRE EL SISTEMA ENDOCRINO.** Problemas reproductivos y desarrollo sexual. Tanto los niños

como las niñas tienen riesgo de sufrir alguno de estos problemas.

- En los niños, la radioterapia en el cerebro, la cabeza, los testículos o el abdomen puede causar infertilidad, al igual que la quimioterapia con ciclofosfamida e ifosfamida. Además, los tratamientos pueden cambiar los niveles de testosterona, lo que puede afectar la pubertad.
- En las niñas, especialmente aquellas que comenzaron a menstruar, la quimioterapia y la radioterapia en todo el abdomen, la pelvis, la parte baja de la columna o la cabeza pueden afectar los ovarios y causar infertilidad (imposibilidad para concebir o mantener un embarazo), menstruaciones irregulares y menopausia prematura.
- El crecimiento, el desarrollo y el sistema endocrino (problemas hormonales). Los tratamientos para el cáncer pueden afectar el sistema endocrino, un grupo de glándulas productoras de hormonas que controlan las funciones del organismo, como el crecimiento, la energía y la pubertad.
- La radioterapia cerca del cerebro, los ojos o los oídos puede afectar la hipófisis, que ayuda a controlar el crecimiento. Los niños que no alcanzaron su estatura definitiva pueden tener un mayor riesgo de sufrir problemas de crecimiento. Un endocrinólogo puede realizar exámenes para detectar problemas e indicar tratamientos hormonales.
- La radioterapia en los huesos puede provocar un crecimiento reducido o irregular y afecciones como la escoliosis.
- Los glucocorticoides (fármacos como la prednisona y la dexametasona) y el metotrexato tienen efectos directos sobre la formación (mineralización) ósea, lo cual puede provocar una densidad mineral ósea baja, y en los casos graves, osteoporosis. La fuerza (densidad) ósea normalmente se recupera a un nivel normal en la mayoría de los niños después de dejar de tomar estos

medicamentos.

Los niños deberían realizar controles médicos regulares para supervisar su crecimiento y desarrollo durante la pubertad. Con frecuencia, los médicos miden la densidad mineral ósea con radiografías; estas pruebas ayudan al médico a averiguar si un niño necesita suplementos dietarios o alimentos especializados, y/o realizar actividad física para ayudarlo a mejorar la densidad ósea.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; (5): 277-300.
2. Lorenzi MF, Xie L, Rogers PC, Pritchard S, Goddard K, McBride ML. Hospital-related morbidity among childhood cancer survivors in British Columbia, Canada: Report of the childhood, adolescent, young adult cancer survivors (CAYACS) program. *Int J Cancer.* 2011;128 (7):1624-1631.
3. Mols F, Helfenrath KA, Vingerhoets AJ, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Increased health care utilization among long-term cancer survivors compared to the average Dutch population: A population-based study. *Int J Cancer.* 2007;121(4):871-877.
4. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(14):1083-1095.
5. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1368-1379.
6. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: Implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44 (7):600-606.
7. Berry GJ, Jordan M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;4(7):630-637.
8. King V, Constine LS, Clark D, Schwartz RG, Muhs AG, Henzler M, et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;36(4):881-889.

10. Nathan PC, Patel SK, Dilley K, Goldsby R, Harvey J, Jacobsen C, et al. Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: A report from the Children's Oncology Group. Arch Pediatr

Adolesc Med. 2007;161(8):798-806.

11. Robinson KE, Kuttesch JF, Champion JE, Andreotti CF, Hipp DW, Bettis A, et al. A quantitative meta-analysis of neurocognitive sequelae in survivors of pediatric brain tumors. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(3):525-531.

IMAGINOLOGÍA Y RADIOTRAZADORES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

DRA. AISA MANZO

VENEZUELA

Los tumores gastroentero-pancreáticos fueron inicialmente descritos por Nikolai Kulchitsky, quien en 1897 publicó un manuscrito describiendo un tipo de células del epitelio intestinal, (células de Kulchitsky), después referidas como células cromafines. Posteriormente Theodor Langhans publicó el “primer reporte” de un tumor carcinoide. Este reporte fue principalmente una descripción histológica. Otto Lubarsch en 1888, en Berlín, fue el primero en hacer una descripción detallada patológica y más tarde Siegfried Oberndorfer del Instituto Patológico de la Universidad de Munich, fue el primero en presentar sus observaciones de múltiples “carcinomas benignos” del intestino delgado, en la reunión de la German Pathological Society en 1907 en Dresden, los llamó “Karzinoide Tumoren”. Los tumores neuroendocrinos (NETs) son neoplasias raras, las cuales se caracterizan por presentar mecanismos de captación de neuroaminas y/o receptores peptídicos en la membrana celular, constituyendo esto la base para el uso clínico de radio-ligandos específicos, tanto para diagnóstico como para terapia.

El manejo de los TNE debe ser multidisciplinario, involucrando:

Patólogos
Gastroenterólogos
Endocrinólogos

Cirujanos
Oncólogos
Radiólogos
Médicos nucleares

Tradicionalmente, la medicina nuclear ha servido para estudiar la fisiología de los órganos y sistemas, pero poco a poco los avances científicos han ido develando las huellas digitales de las enfermedades y especialmente del cáncer, con ello los radiofármacos han evolucionado para poder estudiar el metabolismo celular, los receptores peptídicos, los antígenos y dieron pie a la imaginología molecular, la cual permite la visualización de los procesos biológicos a nivel celular y molecular, detectando receptores y productos de expresión genética en concentraciones entre 10⁻⁶-10⁻¹². Estudios metabólicos como el PET y el SPECT pueden detectar concentraciones moleculares entre 10⁻⁹ moles/L a 10⁻¹⁵ moles/L.

Existen múltiples radiofármacos para el estudio y tratamiento de los TNE:

- Radiofármacos bio-dirigidos contra blancos metabólicos

Metayodobencilguanidina

Estructuras celulares para captación y almacenamiento de aminas

Sensibilidad: 36 % - 85 %

- Radiofármacos bio-dirigidos contra receptores Análogos de la somatostatina
Sobre-expresión de receptores para péptidos regulatorios tipo somatostatina.
Sensibilidad: 78 % - 100 %

Otros radioligandos

- ¹¹¹In- DTPA D-Fen Octreotide
- ^{99m}Tc-D-Phe1-Tyr3-Octreótido (^{99m}Tc - Hynic-TOC)
- ⁶⁸Ga-DOTA]-D-Fen1-Tir3-Octreotide (⁶⁸Ga-DOTATOC)
- ⁶⁸Ga-DOTA]-Tir3-Octreotate (⁶⁸Ga-DOTA TATE)
- ⁹⁰Y-DOTA]-D-Fen1-Tir3-Octreotide (⁹⁰Y-DOTA TOC)
- ¹⁷⁷Lu-DOTA]-Tir3-Octreotate (¹⁷⁷ Lu-DOTA TATE)
- ¹⁸F-L-dihidroxifenilalanina (¹⁸F-L-DOPA)
- ¹¹C-5-hidroxitriptófano (¹¹C-5-HTP)

El ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ⁶⁸Ga, ¹⁸F, ¹¹C son isótopos para uso diagnóstico, a diferencia del ⁹⁰Y y el ¹⁷⁷Lu, que son para uso terapéutico.

La modalidad imaginológica de primera elección es la gammagrafía con ¹¹¹IN (no disponible en el país) ó ^mTc 99 (de uso generalizado por su disponibilidad en todos los servicios de medicina nuclear), marcando el fármaco octreótido, que es el procedimiento estadificado más confiable incluyendo resonancia magnética y tomografía computada.

Las técnicas de detección de estas imágenes incluyen fundamentalmente el SPECT/CT, como grandes ventajas tenemos:

- Mejora la interpretación imaginológica
- Precisa la localización anatómica (32 %)
- Cambio de manejo (14 %)

Esta modalidad imaginológica permite la localización del tumor primario, evaluar la extensión de la enfermedad, monitorear respuesta

al tratamiento y seleccionar pacientes candidatos a terapia metabólica.

Además se considera que

- Evita cirugías innecesarias
- Detecta la presencia de metástasis previamente desapercibidas
- Cambia el manejo: 17 % - 28 %
- Identifica lesiones nuevas
- Esclarece los hallazgos imaginológicos
El uso de Tecnesio ^{99m} (^{99m}Tc-D-Phe1-Tyr3-Octreótido, cuyo nombre comercial es Hynic-TOC)[®] provee
- Mejor calidad de imagen, especialmente con SPECT
- Menor dosis de radiación
- Actividad administrada más alta (600 MBq, 16 mCi)
- Protocolo de 1 día
- Disponibilidad diaria
- Bajo costo (relativo)

Otro radiofármaco que se ha usado es el ¹⁸F-FDG, con la técnica de PET-CT, sin embargo, es menos útil en NETs, porque estos tumores naturaleza son de crecimiento lento y solo se recomienda en casos donde la gammagrafía con receptores de somatostatina sea negativa, porque se correlaciona con lesiones con comportamiento más agresivo y crecimiento más rápido.

Sin embargo, si se usan emisores de positrones como el ⁶⁸Galio con la técnica de PET-CT, las ventajas sobre los emisores gamma con el ^{99m}Tc son

- Tienen mejor afinidad por los receptores de somatostatina tipo 2 (sstr2)
- Se ligan a otros receptores de somatostatina por lo que son útiles para tumores nosstr2
- Mejor resolución espacial y molecular (Detectabilidad: SPECT 1 cm -2 cm / PET 0,5 cm -1 cm)
- La información combinada anatómica y metabólica tiene mejor sensibilidad

La detección del primario en algunos casos se considera un reto, ya que generalmente son de pequeño tamaño y tienen tendencia a localizarse en cualquier parte del sistema GEP.

Entre un 20 % - 50 % no se encuentra el primario, esto es más evidente en los gastrinomas y los TN del intestino delgado, que son particularmente evasivos.

La frecuencia de detección del primario por los diferentes métodos diagnósticos es:

- RM o TC: aprox. 22 % - 45 %
- Ultrasonografía: 13 % - 27 %
- Angiografía: aproximadamente 40 % - 75 %
- Gammagrafía con receptores de somatostatina: 57 % -77 % excepto para insulinomas y 25 % para insulinomas
- Ultrasonido endoscópico: 45 % - 60 % de las lesiones duodenales y 90 % - 100 % de las lesiones pancreáticas.
- Medición de gradientes hormonales con angiografía: 80 % -100 %.

La detección de metástasis hepáticas mediante los diferentes métodos diagnósticos es:

- 81 % - 96 % para la gammagrafía con receptores de somatostatina
- 50 % - 90 % para la angiografía
- 55 % -70 % para resonancia magnética
- 14 % -63 % para ultrasonografía

A todas las modalidades con frecuencia se les escapan pequeñas metástasis hepáticas (diámetro <0,5 cm), subestimando la verdadera extensión de la enfermedad. La terapia metabólica usando isótopos radiactivos como el 90Y o el 177Lu se le ha llamado radioterapia péptido receptor (PRRT) y la mayor experiencia es de grupos europeos, estando indicada fundamentalmente en pacientes que presentan progresión de enfermedad, usando un promedio de 4-6 y hasta 8 ciclos, obteniendo respuestas (grupo del Dr. Richard Baum de Alemania) en 454 pacientes, 1 303 ciclos y con un seguimiento de 24 meses basados en criterios RECIST

Respuesta parcial / remisión completa	17 %
Enfermedad estable	76 %
Progresión	7 %
Respuesta tumoral	88 %

Importante beneficio clínico (incluyendo mejoría de síntomas como diarrea en >90 % de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med.* 2006;36:228-247.
2. Belhocine T, Foidart J, Rigo P, Najjar F, Thiry A, Quatresooz P, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: Correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. *Nucl Med Commun.* 2002;23(8):727-734.
3. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, Falchi A, Danieli R, Marongiu P, et al Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors . *J Nucl Med.* 2003;44:359-368.
4. Gastrointestinal carcinoid tumours. En: Modlin IM, Gustafsson BI, Kidd M, editores. *Advances in digestive disease.* Bethesda, MD: AGA Institute Press; 2007. p.203-218.
5. de Herder WW, Krenning EP, Van Eijck CH, Lamberts SW. Considerations concerning a tailored, individualized therapeutic management of patients with (neuro)endocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. *Endocr Relat Cancer.*2004;1(1):19-34.
6. Gabriel M, Hausler F, Bale R, Moncayo R, Decristoforo C, Kovacs P, et al. Image fusion analysis of 99mTc-HYNIC-Tyr3-octreotide SPECT and diagnostic CT using an immobilization device with external markers in patients with endocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(12):1422-1428.
7. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, Barone R, Jamar F, Bakker WH, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;36(2):147-156.

ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO EN LOS TUMORES SÓLIDOS DEL PÁNCREAS

DRA. ANA MARÍA ISERN

VENEZUELA

El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte en los países occidentales con una sobrevivida muy baja a los 5 años aproximadamente de un 4 %. Tradicionalmente en estos grupos de pacientes el diagnóstico es tardío o llevado a cirugía con una evaluación pre-operatoria inadecuada. El objetivo actual es lograr un manejo adecuado de éstos tumores, logrando un diagnóstico temprano, con una estadía acertada, logrando potencialmente un tratamiento curativo quirúrgico y derivar en forma adecuada aquellos para tratamientos paliativos. El ultrasonido endoscópico (USE) juega un papel importante en el cáncer de páncreas inicialmente se empleó para su diagnóstico y estadificación del tumor, incluyendo actualmente técnicas paliativas tales como el bloqueo o neulolisis del plexo celíaco o terapias con radiofrecuencia. Este procedimiento cumple un aspecto muy importante en el adenocarcinoma de páncreas sobre todo en aquellos pacientes de alto riesgo, sin embargo, actualmente el USE tiene varios propósitos

1. Detección del tumor
2. Estadificar según TNM
 - a) Tumor resecable,
 - b) Tumor no resecable
 - c) Tumor “borderline”
3. Diagnóstico tisular con punción con aspiración con aguja fina (PAAF)
 - a) Con fin de planificar neoadyuvancia en el ADC en tumores no resecables o “borderline”
 - b) Confirmar otro tipo de tumor.
4. Guía terapéutica para tratamiento paliativo:

neulolisis del plexo celíaco, radio frecuencia local, e inyección de drogas para terapia local directa.

VENTAJAS

- Permite detectar tumores de 2 cm a 3 cm comparativamente a la tomografía axial helicoidal (TAC).
- Cuando el TAC es dudoso permite precisar o no la presencia de tumor.
- Permite efectuar PAAF eco guiado para un diagnóstico histológico con alta eficacia, con un beneficio costo efectividad del método, especialmente en tumores pequeños, con menores complicaciones y riesgos de siembra en el trayecto de la punción.
- Clasificación adecuada del estadiaje según el TNM por AJCC, 2010.

HALLAZGOS POR (USE)

- Compromiso loco-regional (T).
- Invasión vascular
- Compromiso ganglionar (N)

ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA

INDICACIONES DEL (USE PAAF)

1. Cuando evita una laparotomía o biopsia quirúrgica.
2. Neoplasias no resecables para confirmar su naturaleza previo a quimioterapia y/o radioterapia.
3. Sospecha de otra enfermedad neoplásica no adenocarcinoma que modifique conducta quirúrgica.
4. Confirmar enfermedades susceptibles a tratamiento no quirúrgico.

CONCLUSIONES. El desarrollo tecnológico y el enfoque multidisciplinario está permitiendo evaluar en forma más precisa el tumor de páncreas, permitiendo un correcto estudio de la extensión del tumor y una evaluación más precisa de la resecabilidad de éste, reduciendo conductas quirúrgicas inapropiadas, protocolizando el tratamiento adyuvante y más reciente el neoadyuvante. La sobrevida de éstos pacientes se ha ido incrementando con el tratamiento multimodal sistemático y combinado, con mejor planificación y selección del grupo quirúrgico

resecable. USE más favorable para detectar tumores pequeños menores de 3 cm vs. TAC. PAAF es importante para establecer diagnósticos y descartar diferentes eventualidades tales como pancreatitis crónica, metástasis, linfomas etc. Si un tumor es borderline permite ser re-estadificado posterior a neoadyuvancia y precisar conducta quirúrgica o paliativa. Guía para tratamientos paliativos tales como neulisis al plexo celíaco. En investigación: técnicas de ablación, radiofrecuencia, marcaje con semillas radioactivas.

MÁRGENES QUIRÚRGICOS VS. LOS EFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

DR. MOISÉS GHETEA

VENEZUELA

El osteosarcoma de hueso es un tumor maligno primario en el cual las células neoplásicas sintetizan y depositan matriz ósea. Muy raramente en osteosarcoma se origina en los tejidos blandos. Hoy en día, el tratamiento del osteosarcoma es multimodal, consistiendo en poliquimioterapia sistémica preoperatoria (“neo-adyuvante”), seguida de cirugía y de quimioterapia posoperatoria (“adyuvante”). Actualmente los factores de riesgos que presagian un mal pronóstico son: pacientes mayores de 55 años, un estadio tumoral II o III, que representa tumores de alto grado de malignidad y la presencia de enfermedad metastásica respectivamente, una localización anatómica proximal ó central, un tamaño tumoral mayor de 8 cm y menos de 90 % de necrosis tumoral después de la quimioterapia neo-adyuvante. La tasa de mortalidad de los pacientes con osteosarcoma permanece relativamente alta, pero ha mejorado significativamente en las últimas décadas a aproximadamente el 30 % en pacientes quienes no presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. Esto se debe fundamentalmente a

la mejoría de los esquemas de quimioterapia. La mayoría de los pacientes durante los últimos años han sido tratados mediante cirugía preservadora de la extremidad en lugar de la amputación con la finalidad de conservar la función de la misma y mejorar su calidad de vida. El sistema de estadificación más utilizado para el osteosarcoma, es el propuesto y diseñado por Enneking. Es a menudo llamado el sistema de Enneking o mejor conocido como el sistema de la sociedad de tumores músculo-esquelético (MSTS). Este es un sistema de estadiaje quirúrgico y por tanto fue diseñado para los cirujanos. Los pacientes son clasificados en primer lugar, si su neoplasia maligna es de bajo o alto grado, y son designados con los números romanos I y II respectivamente. Si el paciente se presenta con metástasis independientemente de grado tumoral es clasificado como III. Dentro de cada uno de estos grupos los tumores son separados en intra-compartamentales (designados con la letra A o extra-compartamentales designados con la letra B. Los tumores intra-compartamentales siempre son más pequeños que los extra-

compartamentales, y como este es un sistema de estadiaje quirúrgico, los compartimientos son utilizados para agrupar tumores, porque esto le da al cirujano un mejor concepto de qué tipo de resección quirúrgica será necesaria. Este sistema ha sido criticado por ser demasiado simplista y obsoleto por varias razones. En primer lugar la mayoría de los patólogos han tenido dificultad al tener que utilizar dos sistemas de grado tumoral. En segundo lugar un gran número de tumores músculo-esqueléticos no se agrupan bien dentro de la definición de intra y extra-compartamental. Más importante, y en tercer lugar, este sistema fue definido antes de la disponibilidad de avanzados estudios imaginológicos y del uso masivo de las terapias adyuvantes. En el presente, los estudios de resonancia magnética nuclear, permiten al cirujano definir precisamente la extensión y localización del tumor, por lo que la resección amplia puede ser realizada en la mayoría de los pacientes y la quimioterapia adyuvante puede disminuir la prevalencia de la recidiva local. Otro aspecto importante, es que este sistema no incluye factores propios del paciente y del tumor que son de mal pronóstico y que ya fueron mencionados anteriormente (edad y género del paciente, localización del tumor, tamaño tumoral, índice de necrosis posterior a la quimioterapia neo-adyuvante). Los tipos de resección quirúrgica establecidos por Enneking para el tratamiento de los tumores malignos, incluyendo el osteosarcoma, son la resección amplia y la radical. Un margen amplio es definido como la resección del tumor con tejido sano a su alrededor de su zona. La distancia de ese tejido sano a la zona reactiva tumoral es aún controversial, y tiene una repercusión importante en relación a la función y calidad de vida en la cirugía preservadora. El margen radical se obtiene cuando el tumor es extirpado con todo el compartimiento ó compartimientos afectados por este. Un margen radical está mejor definido porque implica la resección de todo el compartimiento donde se encuentra el tumor. Es por ello, que actualmente existen múltiples

trabajos que tratan de definir el margen amplio y clasificarlos como adecuado o inadecuado, curativo o no curativo, cercano o marginal y establecer la relación de la cirugía de control local del osteosarcoma con otros factores pronósticos como el efecto de la quimioterapia neo-adyuvante. El propósito de esta conferencia es intentar establecer si la quimioterapia neo-adyuvante permite con un grado de seguridad "márgenes cercanos" en pacientes con osteosarcoma. E investigar el impacto de los márgenes cercanos en la recurrencia local (LR) y en la supervivencia global (OS) de estos pacientes tratados con quimioterapia neo-adyuvante. Algunos estudios muestran que los márgenes inadecuados (incluyendo el margen intra-lesional y el marginal) han sido correlacionados con un alto grado de recurrencia local aunque un estudio demostró la ausencia de recurrencia local en un seguimiento promedio de 97 meses en pacientes con osteosarcoma alrededor de la rodilla quienes intencionalmente fueron extirpados mediante resección marginal en conjunto con quimioterapia. El mejor espesor del margen amplio para el osteosarcoma aún no está claro y sigue siendo controversial. En un estudio que incluyó 837 pacientes, el margen seguro fue de 2 cm de ancho cuando la quimioterapia preoperatoria era efectiva, pero un estudio anterior falló en detectar la diferencia en la recurrencia local márgenes menores y mayores a 2 cm de ancho. Algunos estudios, han demostrado que la respuesta histológica a la quimioterapia está íntimamente relacionada con la recurrencia local, pero otros estudios no lo confirman. Si la quimioterapia neo-adyuvante permite márgenes más cercanos en la cirugía preservadora de la extremidad no está completamente claro, aun cuando la quimioterapia puede potencialmente matar clínicamente las lesiones micro-satelitales y las metástasis en salto alrededor del tumor. Para dilucidar esto se realizó un estudio retrospectivo, reciente y aprobado por el departamento de cirugía ortopédica del Hospital Universitario de Pennsylvania en Filadelfia que tenía como

propósito evaluar si la quimioterapia neoadyuvante permitía lograr márgenes seguros cercanos. Este estudio investigó también el impacto de la recurrencia local y la sobrevida global en pacientes con osteosarcoma tratados con quimioterapia neo-adyuvante. Para ello se revisaron 47 casos de osteosarcoma convencional, los cuales habían sido tratados en dicha institución. Los factores del paciente y del tratamiento tales como la edad, el género, el estadio, la localización anatómica del tumor, el tipo de cirugía, el tipo histológico tumoral, el tamaño tumoral, los márgenes quirúrgicos, el grado de necrosis tumoral posterior a quimioterapia neo-adyuvante, los regímenes y ciclos de quimioterapia fueron evaluados. Los resultados de esta investigación fueron los siguientes: 25 pacientes permanecieron vivos, 22 pacientes murieron y ocho tuvieron recidiva local (LR), “8 pacientes evidenciaron márgenes amplios, 7 márgenes positivos y 12 márgenes cercanos. Los pacientes con márgenes positivos presentaron un mayor riesgo de recidiva local (57,1 %) en relación a los pacientes con márgenes amplios y márgenes cercanos. No hubo diferencia en la recidiva local en los pacientes con márgenes amplios y márgenes cercanos. Por consiguiente las conclusiones fueron que comparando los márgenes amplios en relación a los márgenes cercanos, no parecen existir una relación en referencia a un aumento en la recidiva local y ambos son aceptables, y que la efectividad de la quimioterapia neo-adyuvante sería el factor responsable de lo antes descrito (AP).

REFERENCIAS

- Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, Longhi A, Mercuri M, Capanna R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: Long-term results of the Rizzoli's 4th protocol. *Eur J Cancer*. 2001;37:2030-2039.
- Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Perin S, Forni C, Fabbri N, et al. Pattern of relapse in patients with osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2001;37:32-38.
- Carrle D, Bielack SS (2006) Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *Int Orthop*. 2006;30:445-451.
- Bacci G, Mercuri M, Longhi A, Ferrari S, Bertoni F, Versari M, et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer*. 2005;41:2079-2085.
- Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2006;106:1154-1161.
- Bacci G, Forni C, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Bertoni F, et al. Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: A 27-year experience in a single institution. *J Surg Oncol*. 2007;96:118-123.
- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop*. 1983;153:106-120.
- Enneking WF. Staging tumors. En: *Musculoskeletal Tumor Surgery*. Enneking WF, editor. New York, NY: Churchill Livingstone; 1983.p.87-88.
- Ferrari S, Bacci G, Picci P, Mercuri M, Briccoli A, Pinto D, et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 1997;8:765-771.
- Peabody TD, Gibbs CP, Simon MA. Current concepts review: Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms. *J Bone Joint Surg*. 1998;80:1204-1218.
- Grimer RJ, Taminiau AM, Cannon SR. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 2002;84:395-400.
- Hornicek FJ. Osteosarcoma of bone: Musculoskeletal tumors (Orthopedic knowledge update). *American Academus of Orthopaedic Surgeons Rosemont, IL*. 2007.p.163-174.
- Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, Manabe J, Matsushita. The concept of margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clinic Orthop*. 2004;219:165-172.
- Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1994;12:2699-2675.

LAS IMÁGENES COMO GUÍA DE PROCEDIMIENTOS EN LESIONES EN TÓRAX

DRA. JENNIFER FARÍAS

VENEZUELA

Para los médicos en general las lesiones que aparecen en el tórax, independientemente de su etiología representan un reto. ¿Cómo podemos llegar al diagnóstico de manera que sea segura y efectiva para el paciente? ¿Es o no maligna?; si es maligna ¿Qué tipo de tumor es?, ¿Cuál es el estadio de la enfermedad?; son las preguntas deben ser respondidas de la manera más exacta porque determinará el pronóstico del paciente y que tipo manejo se le dará a la lesión. El desarrollo y mejoramiento de las técnicas de diagnóstico tanto citopatológico como la de los métodos radiológicos, ha aumentado la posibilidad de mejores diagnósticos con una baja morbilidad y a un bajo costo. En esta oportunidad se revisará el uso de los medios imagenológicos más comúnmente utilizados para la toma de muestras de biopsias en el tórax. Si bien la radiografía de tórax, por sí sola no sirve como guía para tomar biopsias en el tórax, es muy importante en el diagnóstico de nódulos o tumores pulmonares, probablemente será el primer estudio que todo paciente se haga antes de ir a estudios radiológicos más complejos; debido a que se realiza en casi todos los centro médicos, así sean pequeños, es fácil de hacer, poco costosa y en sus dos proyecciones nos provee de una gran cantidad de información^(1,2). La técnica invasiva no quirúrgica más frecuentemente utilizada en tórax para la toma de muestras citológicas y de biopsias, es la punción transtorácica con aguja fina (PTAAF), la cual puede ser guiada por tomografía computada (TC), TC-helicoidal, fluoroscopia, y ecografía, mostrando alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de lesiones torácicas, con una baja morbimortalidad y bajo costo^(3,4-7). Inicialmente la fluoroscopia era la técnica radiológica^(8,12)

más utilizada para realizar la PTAAF y tenía la ventaja que se podía ver el avance de la aguja en el momento de realizar la punción, además de ser bastante rápida, pero con la aparición de TC fue poco a poco dejada de lado, debido a que la TC permitía no solo localizar la lesión sino también elegir la trayectoria de la aguja para tomar la biopsia o citología, en el mejor sitio de la lesión así evitar en lo posible atravesar bulas, grandes vasos, etc., mejorando de esta forma la sensibilidad y especificidad de la misma⁽⁴⁾, la gran desventaja era que inicialmente en los equipos tomográficos, la visión no era en tiempo real y requería más tiempo para la toma de la muestra, actualmente con los equipos de tomografía modernos si se puede, mejorando sobre manera la obtención del material^(11,12).

El otro estudio utilizado para realizar la PTAAF es el ultrasonido, el cual no ha jugado un papel muy importante en lo que se refiere al diagnóstico o manejo de lesiones torácicas, debido a que se piensa que la interferencia del aire y los tejidos blandos atenúan o dificultan la visualización de las imágenes en el tórax, cosa que no es del todo cierta⁽¹³⁻¹⁶⁾. Este estudio puede presentar increíbles ventajas en la toma de biopsias, si se utiliza en la patología torácica adecuada, su uso más frecuente ha sido en el diagnóstico y punción del derrame pleural, y puede ser capaz de detectar pequeñas cantidades de líquido, invisible en las otras técnicas radiológicas, además puede mostrar las características del líquido, la presencia o no de septos, engrosamientos pleurales, nódulos y atelectasias pulmonares, lo que hace a la toracentesis guiada por ecografía una técnica muy segura y de alta rentabilidad. Las lesiones

pleurales también son fácilmente evaluables a través del ultrasonido, por lo tanto las biopsias guiadas por él tienen una alta sensibilidad, especificidad y precisión⁽¹⁵⁾. Las lesiones pulmonares periféricas que estén en contacto o adheridas a la pleura son perfectas para biopsia por guía ecográfica, teniendo una sensibilidad del 97 % y una precisión 98 %, también es muy buena para la evidenciar la presencia o no de necrosis intratumoral, permitiendo guiar la biopsia hacia zonas sólidas, mejorando de esta manera la calidad de la muestra tomada; en los tumores de Pancoast la utilización de la ecografía ofrece la posibilidad de un abordaje supraclavicular en tiempo real, localizando las estructuras vasculares a través de eco-Doppler y visualizando la entrada de la aguja dentro del tumor, lo que mejora la sensibilidad de la muestra. Con relación a las complicaciones, a pesar que son bajas, aproximadamente 1 %, las más frecuentes son la hemoptisis y el neumotórax, la primera auto-limitada y el segundo cuando ocurre se evidencia durante el procedimiento, observándose disminución de la visualización a través de la ventana ecográfica, la presencia de aire⁽¹⁵⁾. Las ventajas de la ecografía son las siguientes: ausencia de radiaciones ionizantes, portabilidad de los equipos, visualización en tiempo real, se puede realizar en pacientes conectados a ventilación mecánica, pacientes con escasa o nula movilidad, inclusive en la cabecera de la cama del enfermo, y por último la accesibilidad de los equipos^(15,17). En cuanto al mediastino, es un área del tórax de difícil abordaje por su complejidad anatómica, allí la ecografía ha permitido guiar la toma de muestras de tumores o ganglios bien sea para diagnóstico o estadiaje, de una manera menos invasiva abordando zonas que en anteriormente no se podían llegar a no ser que fuera por mediastinoscopia o quirúrgicamente^(15,18). Por ecografía supra-esternal y para-esternal se puede visualizar y tomar biopsias de lesiones en el mediastino anterior y superior, previa exploración con Doppler a color para evitar

punzar vasos mediastínicos⁽¹⁵⁾. El ultrasonido endoscópico (USE) utilizado de rutina por los gastroenterólogos para la evaluación de tumores gastrointestinales, particularmente en esófago mostró que podía también visualizar la tráquea y sus adyacencias lo que permitió la posibilidad acceder al mediastino y tomar muestras de ganglios o tumores que allí se encontrarán^(19,20). El USE permite guiar biopsias en tiempo real del mediastino posterior que puede ser visualizado a través de la pared del esófago distinguiéndose claramente vasos, columna, corazón y pleura; la identificación de los siguientes ganglios: sub-carinales, para-esofágicos, adyacentes al ligamento pulmonar inferior, para-traqueales, para-aórticos y posiblemente en la ventana aorta-pulmonar, que corresponden respectivamente a las estaciones ganglionares mediastinales 7, 8, 9, 5, 2 y 4L^(16,21,22-26), también pueden ser detectados tumores en área para-traqueales y adyacentes a la aorta ascendente. Muy recientemente el desarrollo del ultrasonido endobronquial (USEB) está siendo muy utilizado como guía para toma de muestra citológicas a través del broncoscopio de ganglios, pudiendo llegar a las estaciones ganglionares mediastinales e hiliares 2, 3, 4, 7, 10, 11 y de nódulos pulmonares periféricos^(15, 16, 27,28).

REFERENCIAS

1. Munden RF, Swisher SS, Stevens CW, Stewart DJ. Imaging of the patient with non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2005;237:803-818.
2. [No authors listed]. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and the European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:320-332.
3. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: Summary of published evidence. *Chest*. 2003;123: S115.
4. Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Pavoni G, Radice F, Caputo V. CT-guided fine-needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules: A prospective,

- randomized study of immediate cytologic evaluation. *Chest*. 1997;112:423-425.
5. Larscheid RC, Thorpe PE, Scott WJ. Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy: A comprehensive review of its current role in the diagnosis and treatment of lung tumors. *Chest*. 1998;114:704-709.
 6. Protopapas Z, Westcott JL. Transthoracic hilar and mediastinal biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:281-291.
 7. Gobien RP, Bouchard EA, Gobien BS, Valicenti JF, Vujic I. Thin needle aspiration biopsy of thoracic lesions: Impact on hospital charges and patterns of patient care. *Radiology*. 1983;148:65-67.
 8. Weisbrod GL. Transthoracic percutaneous lung biopsy. *Radiol Clin North Am*. 1990;28:647-655.
 9. Charig MJ, Stutley JE, Padley SP, Hansell DM. The value of negative needle biopsy in suspected operable lung cancer. *Clin Radiol*. 1991;44:147-149.
 10. Loubeyre P, Copercini M, Dietrich PY. Percutaneous CT-guided multisampling core needle biopsy of thoracic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:1294.
 11. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: An analysis of discharge records. *Ann Intern Med*. 2011;155:137-144.
 12. Manhire A, Charig M, Clelland C, Gleeson F, Miller R, Moss H, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax*. 2003;58:920-936.
 13. Shaham D. Semi-invasive and invasive procedures for the diagnosis and staging of lung cancer I. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:525-534.
 14. Pan JF, Yang PC, Chang DB. Needle aspiration biopsy of malignant lung masses with necrotic centers. *Chest*. 1993;103:1452-1456.
 15. Vollmer I, Gayete A. Ecografía torácica. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(1):27-34.
 16. DeGregorio MA, D'Agostino H. La ultrasonografía en neumología: situación actual. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:535-536.
 17. Yang PC. Ultrasound-guided trans-thoracic biopsy of the chest. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:323-343.
 18. Saab MA, Quadrelli S, García A, Lyons G, Blasco M. Estadificación mediastinal del carcinoma de pulmón: el aporte de los nuevos métodos endoscópicos. *Rev Am Med Resp*. 2011;4:188-201
 19. DiMagno EP, Buxton JL, Regan PT, Hattery RR, Wilson DA, Suarez JR, et al. Ultrasonic endoscope. *Lancet* 1980;1:629-631.
 20. Kondo D, Imaizumi M, Abe T, Abe T, Naruke T, Suemasu K. Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer. *Chest*. 1990; 98:586-593.
 21. Hawes RH, Gress F, Kesler KA, Cummings OW, Conces DJ Jr. Endoscopic ultrasound versus computed tomography in the evaluation of the mediastinum in patients with non-small-cell lung cancer. *Endoscopy*. 1994;26:784-787.
 22. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K, Dohi K. Assessment of usefulness of endo-bronchial ultra-sonography in determination of depth of tracheo-bronchial tumor invasion. *Chest*. 1999;115:1500-1506.
 23. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, Sriram PV, Meyer A, Hauber HP, et al. Role of trans-esophageal endo-sonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest*. 2000;117:339-345.
 24. Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P, Jacobsen GK, Pedersen JH, Faurshou P, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax*. 2002;57:98-103.
 25. Caddy G, Conron M, Wright G, Desmond P, Hart D, Chen RY. The accuracy of EUS-FNA in assessing mediastinal lymphadenopathy and staging patients with NSCLC. *Eur Respir J*. 2005;25:410-415.
 26. Hürter T, Hanrath P. Endo-bronchial sonography: Feasibility and preliminary results. *Thorax*. 1992;47:565-567.
 27. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endo-bronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;50:347-354.
 28. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided trans-bronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*. 2004;126:122-128.

CÓMO SE DIAGNOSTICA EL CÁNCER ESTUDIOS DE IMÁGENES

DR. GERARDO SALAZAR

VENEZUELA.

El cáncer es una enfermedad más a la hora de realizar un diagnóstico. Cuando un paciente acude a la consulta debe realizarse una historia clínica, que junto con la exploración física, permite obtener una serie de datos que pueden hacer sospechar la existencia de un cáncer o cualquier otro problema de salud. En función del resultado de la exploración y según los posibles diagnósticos se sugiere una serie de pruebas. Unas de las pruebas a realizarse son las de imágenes, que nos permiten obtener vistas desde diferentes planos del interior del cuerpo, que son importantes a la hora de determinar la localización, tamaño y extensión de la enfermedad.

No siempre es posible diagnosticar el cáncer precozmente porque en sus comienzos no da síntomas y no todos los tumores se pueden detectar por pruebas a la población sana. Antes de comenzar a explicar los estudios de imágenes, debemos recordar que los Rayos X son radiaciones ionizantes capaces de producir efectos estocásticos y determinados que potencialmente pueden producir resultados adversos, aunque en la práctica de radiología diagnóstica son raros.

Las radiografías (RX) y las tomografías computadas (TM) son los estudios que se realizan con rayos ionizantes. Por ejemplo una RX de tórax PA produce 0,15 mGy, una columna cervical produce 0,95 mGy y una TC de tórax 4 mGy. Las dosis umbral para lesiones cutáneas es de 2 Gy a 3 Gy (Gray). Los riesgos acumulativos de los efectos nocivos en RX son mínimos. El ultrasonido (US) y la resonancia magnética (RM) no producen radiaciones ionizantes. Por estas razones, los estudios de imágenes deben

ser indicados con criterio diagnóstico y bajo el principio de riesgo de lesiones biológicas de ALARA (as low as reasonably achievable) lo más bajo que sea razonablemente posible, sin perder las condiciones diagnósticas.

RADIOGRAFÍAS (RX). Son las pruebas más conocidas. Se realizan mediante un aparato emisor de RX, se absorben por los diferentes tejidos anatómicos, van a un receptor y dan lugar a las radiografías. Se pueden realizar radiografías de contraste. Son los mismos RX donde se administran medios de contraste positivos, como el sulfato de bario o contrastes iodados hidrosolubles, dependiendo de la vía de administración, oral o endovenosos, estos permiten ver posibles alteraciones de las zonas estudiadas (esófago, estómago y duodeno, colon por enema, urografía de eliminación).

TOMOGRAFÍA COMPUTADA (TC). Es la misma técnica de las radiografías, pero utilizando un multidetector y el tubo de RX girando alrededor de la estructura a evaluar, que permite formar la imagen alrededor del cuerpo, es de mayor precisión y resolución.

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM). No emplea radiaciones ionizantes, la imagen se obtiene empleando campos magnéticos, esto permite ver con mayor claridad, precisión y contraste en órganos con densidades similares (músculos y tendones).

ECOGRAFÍA, ULTRASONIDO (US). Permite obtener imágenes procedentes de ecos sonoros sobre un área específica del cuerpo. Consta de un emisor de ultrasonido y en función de las diferentes densidades, emite ondas reflejadas, estas son transformadas en imágenes.

GAMMAGRAFÍA Y CT PET. Se le administra al paciente diferentes radioisótopos dependiendo de la estructura a evaluar y posteriormente se coloca en un detector especial y se mide la radioactividad emitida. Buscando una forma de explicar el uso de las diferentes modalidades de imágenes en relación con el cáncer a estudiar, seguiré un orden anatómico, no basado en la frecuencia de las lesiones tumorales.

CÁNCER CEREBRAL. Los tumores metastásicos son los más frecuentes (cáncer pulmonar, mama, melanoma y de riñón) y pueden causar por su crecimiento aumento de la presión endocraneana. Ocurren en una cuarta parte de todos los cánceres que hacen metástasis y son más comunes que los tumores primarios, que son el 10 % - 30 % de los tumores del adulto. En su mayoría son múltiples. Si clínicamente se sospecha de lesiones cerebrales, se debe realizar un estudio de TC cerebral sin y con el uso de medio de contraste iodado endovenoso, que nos permita determinar el lugar de la lesión, la presencia de sangre, calcio, la relación con las diferentes estructura cerebrales y con el hueso. Este estudio se realiza en pocos minutos. En pacientes alérgicos al yodo o en estudios por cefalea crónica de larga evolución se debe realizar una resonancia magnética como estudio de primera elección, para la evaluación de sospecha de lesión tumoral. Otra indicación es el estudio de metástasis múltiples cerebrales poco identificadas en la TC, en el estudio de los linfomas y enfermedades inflamatorias. Los tumores de base de cráneo y los tumores extra axiales, que se originan en las meninges, pares craneales, hipófisis, glándula pineal y hueso, deben realizarse estudio de resonancia magnética.

CÁNCER DE LA COLUMNA VERTEBRAL. Las enfermedades neoplásicas de la columna vertebral pueden ser lesiones intra o extra medulares, fuera del saco tecal o epidurales. Las metástasis óseas son las lesiones más frecuentes (cuerpo vertebral y pedículos). Debe comenzarse con estudios de RX simple

y posteriormente estudios de TC y/o RM. Las lesiones son intra o extra medulares y deben ser estudiadas por resonancia magnética, que permite demostrar el grado de compromiso medular debido al tumor, lo que a menudo subestima la TC.

CÁNCER DE CUELLO. Existen numerosas causas de tumores de cuello, los más frecuentes son el aumento de volumen de los ganglios linfáticos y pueden ser ocasionadas por infecciones bacterianas, virales o cáncer. Otro tipo de lesiones son los tumores de los músculos cervicales, glándulas salivares y de la glándula tiroides. En los niños se debe revisar inmediatamente todas las lesiones cervicales y en los adultos también, porque a medida que envejecen la probabilidad que sean malignos aumenta. Esta debe comenzarse con el estudio de ultrasonido de partes blandas del cuello, donde se pueden evaluar los ganglios linfáticos, los vasos y las diferentes glándulas. Una vez establecido el probable diagnóstico, se debe realizar una RM que nos permite evaluar la extensión, relación y posición anatómica en los diferentes planos.

CÁNCER DE TÓRAX. La imagen a evaluar es el nódulo solitario, que es una opacidad observada en la RX de tórax. Esta RX es el estudio de elección para comenzar a analizar dicho nódulo y deben solicitarse dos proyecciones PA y lateral para comprobar si la lesión es intra o extra pulmonar. Las imágenes permiten determinar si los nódulos son únicos o múltiples, de bordes bien o mal definidos, regulares o irregulares. También podemos medir el tamaño, para su clasificación en nódulos o tumores (> 3 cm) y se puede comparar con otros estudios previos de tórax y analizar velocidad de crecimiento de la lesión. Una vez establecida la imagen se debe realizar una TC de tórax con cortes milimétricos y de alta resolución que se utiliza para el estudio de patología intersticial, que puede revelar nódulos pulmonares adicionales o calcificaciones intra-tumorales. Asimismo, se debe realizar la TC previa y posterior a la administración de contraste endovenosos, para

demostrar el crecimiento de los nódulos linfáticos hiliares y mediastínicos, lesiones del esqueleto regional o glándulas suprarrenales y establecer su estadio tumoral, que permite distinguir entre nódulo malignos y benignos.

CÁNCER DE MAMA. Diagnosticar precozmente el carcinoma es la misión fundamental del médico. Con el estudio de mamografía se logra este objetivo, por ser el único estudio de imágenes que se utiliza para el screening en diagnóstico precoz de carcinoma de mama. El cáncer de mama afecta a 1 de cada 12-15 mujeres al año. El estudio de elección para examinar el cáncer de mama es la mamografía y actualmente la mamografía digital, que nos permite evaluar micro calcificaciones de cáncer *in situ* y nódulos no palpables malignos; teniendo en cuenta sus limitaciones, especialmente las debidas a un menor contraste al tener poca densidad óptica entre la lesión y el tejido mamario circundante en mujeres jóvenes o mama de alta densidad, esto ha mejorado en los últimos años con los nuevos equipos digitales. Debe realizarse a las mujeres mayores de 40 años o antes si hay antecedentes de cáncer en familiares. La detección de lesiones tumorales precozmente aumenta la sobrevida del paciente en una relación inversa: lesión pequeña alta sobrevida, lesión grande poca sobrevida. Se debe realizar un estudio de ultrasonido para establecer la característica quística o sólida de una lesión observada en la mamografía y para procedimientos de biopsias. Debe realizarse una RM como complemento o seguimiento de cáncer de mama (no se detectan las micro calcificaciones), mamas tratadas, prótesis mamarias, mujeres de alto riesgo, evaluación posterior a quimioterapia, estudio de cáncer primario oculto que no se observa en la mamografía.

CÁNCER DE VÍSCERAS ABDOMINALES. Existen múltiples y variados tumores en la cavidad abdominal como son tumores del tracto gastro-intestinal, génito-urinario y tumores pélvicos, líquidos, sólidos y mixtos.

La mayoría de estas lesiones comienzan con un dolor abdominal y su primer estudio es un RX de abdomen simple de pie y de decúbito supino donde deben evaluarse niveles hidro aéreos, aire libre, visceromegalias, calcificaciones, desplazamiento de las asas intestinales y la presencia de líquido libre. Posteriormente se realiza un US abdomino-pélvico que evalúa las vísceras sólidas (hígado, bazo, riñones, útero, etc.) donde se pueden observar tumores líquidos o sólidos y su compromiso con estructuras vecinas. La TC abdominal debe realizarse con contraste oral y contraste endovenoso iodado hidrosoluble. Es la técnica ideal para determinar las características y comportamiento del tumor, pudiendo establecer lesiones benignas y malignas dependiendo de la captación de contraste. La TC localiza con alta sensibilidad y especificidad la posición anatómica, su relación con otros órganos y estructura vasculares que permitan establecer su conducta quirúrgica. Para los tumores de vías biliares el primer estudio es la RM, luego la colangiografía RM y el US endoscópico. En los tumores pélvicos femeninos el estudio a realizar es un ultrasonido transvaginal y en el hombre US pélvico, con posterior estudio de RM.

CÁNCER MÚSCULO-ESQUELÉTICO. En el ejercicio médico se encontrarán muchos más tumores óseos metastásicos que primarios. El estudio primario es la RX en la que se observan lesiones líticas (destrucción ósea-transparentes) o blásticas (opacas) y donde deben seleccionarse las proyecciones adecuadas que den mayor información, estas se denominan a partir de las estructuras examinadas, por ejemplo: proyecciones de hombro, mano, rodilla, columna lumbar, etc., y debe indicarse para su solicitud el área ósea a estudiar precedido de la palabra "RX de". Para el estudio de las metástasis óseas suele indicarse una gammagrafía ósea con radioisótopos específicos. La TC y RM pueden poner de manifiesto metástasis óseas antes de que aparezcan en la RX simple. En la TC se observan áreas líticas, blásticas en placas o diseminadas, por su parte en la RM se observa la pérdida

del tejido adiposo sustituido por el tumor, esto no produce señal alguna o presenta una señal disminuida. Los tumores primarios son poco frecuentes y deben estudiarse con RX simple, donde se observan masas óseas densas osificadas, engrosamiento cortical, reacción perióstica y extensión radiada hacia los tejidos blandos. La TC y la RM son de utilidad para evaluar los tejidos blandos, su extensión y compromisos, así como la médula ósea. Los tumores musculares, por su densidad similar a los tejidos sanos, deben ser

estudiados por ultrasonido para establecer sus características sólidas o quísticas y por resonancia magnética para estudiar sus características y relaciones anatómicas. La detección del cáncer por estudios de imágenes debe combinar diferentes modalidades porque cada una aporta datos para su correcto diagnóstico. Las RX y US son de bajo coste y de mayor accesibilidad, mientras que los estudios de TC y RM tienen mayores costos y están en centros hospitalarios de mayor complejidad.

INHIBIDORES DE LAS PARP

DR. DANIEL FIGUEIRA

VENEZUELA

El genoma humano está continuamente expuesto a agresiones, que pueden afectar su integridad estructural. Dichos eventos pueden ser endógenos, incluyendo el estrés oxidativo originado por el metabolismo normal del ADN y/o exógenos, como radiaciones y agentes químicos mutagénicos. Numerosos mecanismos de reconocimiento y de reparación entran en funcionamiento una vez que el ADN es dañado, resultando en la activación de grupos de proteínas relacionadas con los mecanismos de reparación. En este punto el ciclo celular se detiene por el tiempo suficiente para que ocurra la reparación, o en caso de ser irreparable, inducir la apoptosis. Existen muchos mecanismos responsables de mantener la integridad del ADN, cada uno es responsable de reparar un daño específico del mismo. Entre estos mecanismos se encuentran los de reparación homologa (HR), los de reparación por escisión de bases (BER), reparación por escisión de nucleótidos (NER), reparación de no coincidencias de bases (MMR) entre otros. Los mecanismos de reparación del ADN y los procesos de control del ciclo celular tienen importantes consecuencias sobre la estabilidad

del material genético y el desarrollo de tumores. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS PARP. Las poli (ADP-ribosa) polimerasas (PARPs) son un grupo de proteínas involucradas en los mecanismos de reparación del ADN, que actúan a través de mecanismo de BER⁽¹⁾. La modificación de las proteínas nucleares por las PARP, fue descrita por primera vez hace 40 años en extractos nucleares⁽²⁾. La acción de las PARP⁽³⁾ es dinámica, dado la pequeña vida media de los polímeros PAR, lo cuales están sujetos a una rápida degradación por las enzimas poli (ADP-ribosa) glicohidrolasa (PARG) y la poli (ADP-ribosa) hidrolasa (ARH3)⁽⁴⁾. En la actualidad la familia de las PARP está conformada por 16 proteínas, de las cuales, solo las PARP1 y PARP2 se han involucrado con los mecanismos de reparación del ADN⁽⁵⁾. Recientemente se ha descrito el papel de la PARP3, como proteína colaboradora con la PARP1 en la reparación de las rupturas de doble cadena de ADN, sin embargo la ausencia de la PARP3 no compromete este mecanismo de reparación, por lo que su mecanismo de acción todavía se encuentra en estudio⁽⁶⁾. La PARP1 fue el primer miembro

de la familia en ser descubierto, actualmente se conoce bien su papel en el mantenimiento de la integridad del ADN. Ante una ruptura de una sola cadena de ADN, debido a algún agente genotóxico, el mecanismo de las PARP involucra el uso la adenina nicotinamida dinucleótido (NAD) como sustrato para generar poli (ADP-ribosa) (PAR)⁽⁷⁾. Las PARP1 y PARP2 forman homodímeros y heterodímeros donde ocurrió la ruptura de cadena simple del ADN, catalizando la formación de largas cadenas de PAR, que se unen covalentemente a las PARP1 (automodificación) o a los residuos glutamato, aspartato o lisina de otras proteínas nucleares como por ejemplo a las histonas H1 (heteromodificación), modificando sus propiedades funcionales, esto siempre adyacente al sitio de la ruptura del ADN. Estos polímeros cargados negativamente, cuyo tamaño es variable, pudiendo contener cientos de residuos de PAR⁽⁸⁾. Estos polímeros conforman la base y reclutan otras proteínas necesarias para activar el mecanismo de BER y de remodelación de la cromatina⁽⁹⁾. Las PARP1 humanas son proteínas de 113 kDa, poseen tres dominios distintos: el primer dominio es un amino terminal cuya función es unirse al ADN, un segundo dominio que actúa como una señal de localización nuclear y de anclaje de la caspasa-3 (dominio de automodificación) y un tercer dominio catalítico carboxi-terminal (firma de la PARP). El dominio que se une al ADN también contiene tres terminales que contienen zinc, dos de ellos son necesarios para el reconocimiento de la ruptura de las cadenas de ADN resultando en la eventual activación de la PARP1 y un tercer zinc que provoca activación de enzimas dependientes de ADN. La PARP2 es una proteína de 62 kDa. El rol de las PARP1, no solo se limita a la reparación de cadena simple del ADN, sino también se ha relacionado con la regulación de la transcripción, así como también en el metabolismo energético celular y en la muerte celular. La dramática formación de PAR estimulada por el daño del ADN se ha relacionado con la actividad enzimática de las

PARP1 y PARP2. La PARP1 es la proteína más activa, responsable de la formación de cerca del 90 % de la formación de PAR, observada en estas condiciones. La actividad de base de la PARP1 es baja, pero es estimulada una vez que se produce la ruptura de cadena simple del ADN. La PARP2 tiene una actividad muchísimo menor, de hecho fue descubierta como resultado de la presencia de ADN residual dependiente de la actividad de las PARP, en fibroblastos embrionarios de ratón con deficiencia de PARP1⁽¹⁰⁾. La actividad PARP se ha visto exacerbada en muchos tumores, por lo que es posible que tenga un papel en el crecimiento y supervivencia de las células tumorales⁽¹¹⁾. En cáncer colorrectal se ha detectado una sobreexpresión de PARP1 ARNm (ácido ribonucleico mensajero) en el 70 % de los tumores colorrectales, esta sobre expresión se relaciona con expresión de beta-cateninas, c-myc, ciclina D1 y MMP7⁽¹²⁾.

Se han realizado múltiples estudios centrados en manipular selectivamente las respuestas al daño de ADN que inducen la apoptosis de las células tumorales⁽¹³⁾. La radioterapia y la quimioterapia son los principales medios de ocasionar daños en el ADN tumoral, lo que induce a la apoptosis. Actualmente se han hecho grandes esfuerzos en entender y mejorar la respuesta a los agentes citotóxicos. En consecuencia, los inhibidores de las PARP que compiten por el B-NAD⁺ por el sitio activo de la enzima representan una estrategia terapéutica potencial para el tratamiento de los tumores con defectos específicos de reparación de ADN. La inhibición de las PARP, produce daños importantes en las células tumorales, sin embargo, en células normales la inhibición de las PARP no ocasionan daños críticos. El bloque de la PARP1 en embriones de ratones no causa alteraciones en su crecimiento⁽¹⁴⁾, sin embargo, la inactivación de la PARP1 y la PARP2 produce daño letal en los embriones⁽¹⁵⁾. Dado que las PARP1 y las PARP2 tienen mucha similitud estructural de su sitio catalítico, la mayoría de los inhibidores de las PARP actúan sobre ambas enzimas. A pesar que la inhibición de las PARP en la esfera clínica

se puede asociar con toxicidades importantes, la experiencia actual sugiere que dosis moderadas se asocian con una toxicidad aceptable. La aplicación clínica de los inhibidores de las PARP todavía está en investigación y desarrollo.

INHIBIDORES DE LAS PARP. Desarrollo de los inhibidores de las PARP como drogas para el tratamiento del cáncer se remonta a 30 años atrás. La primera generación de inhibidores de las PARP incluía la nicotinamida, benzamida y la 3-aminobenzamidas (3-AB). Estos agentes tenían una baja potencia y especificidad sin embargo los inhibidores de segunda generación y más recientemente los de tercera generación, de los cuales la mayoría son inhibidores competitivos de la NAD⁺ basados en 3-AB. La tercera generación de inhibidores, mucho más potentes, ha sido incluida en estudios pre-clínicos para evaluar su posible beneficio en el tratamiento del cáncer. Los inhibidores actuales de las PARP, actúan a nivel del sitio catalítico de las PARP, el cual es similar en todos los miembros de la familia, actuando sobre todas las PARP, no existiendo hasta el momento inhibidores específicos para una isoforma⁽¹⁶⁾. La PARP tiene dos aplicaciones terapéuticas en cáncer. Como potenciadores de la quimioterapia y radioterapia o como mono-terapia en tumores con ciertas alteraciones de los mecanismos de reparación. En la primera indicación, la combinación de un inhibidor de la PARP con agentes quimioterapéuticos o radiaciones, ha resultado en alteraciones genéticas y muerte celular⁽¹⁶⁾. El primer estudio fase I de un inhibidor PARP se realizó entre el año 2003 y 2005 con el AGO14699 en combinación con temozolamida, en pacientes con tumores sólidos avanzados. Otros estudios fase I, II y III con inhibidores de las PARP y quimioterapia están actualmente en curso. El mayor salto en el desarrollo de los inhibidores de las PARP ocurrió en el año 2005, cuando dos estudios independientes, demostraron la sensibilidad de las líneas celulares con deficiencia de BRCA1 y BRCA2, estos hallazgos demostraron por primera vez el potencial uso de los inhibidores

de las PARP como agente único en líneas celulares con deficiencia de ciertos mecanismos de reparación de ADN^(17,18). Este enfoque, está basado en el concepto que la inhibición de las PARP ocasiona mayor números de rupturas de cadena sencilla, lo que condiciona también un número mayor de rupturas de doble cadena, y que las células con pérdida del BRCA1 y BRCA2, tienen comprometida seriamente la reparación de las rupturas de doble cadena⁽¹⁹⁾, lo que ocasiona aberraciones cromosómicas e inestabilidad del genoma resultando en la muerte celular. La letalidad sintética define la situación cuando una mutación en un gen resulta en susceptibilidad celular (Ej. pérdida de una enzima PARP o una proteína BRCA), pero la pérdida de ambas es letal⁽²⁰⁾. Recientemente se ha observado que células que tienen la mutación de PTEN (homólogo de la fosfatasa y tensina) son sensitivas a los inhibidores de las PARP⁽²¹⁾. Igualmente las células con deficiencia PALB2 son sensibles a los inhibidores de las PARP⁽²²⁾. Para que los inhibidores de las PARP puedan establecerse como terapias oncológicas estándar, se deben resolver ciertos retos: A. Desarrollar inhibidores específicos para las isoformas de las PARP. B. Conocer detalladamente el papel de las proteínas PARP1 y PARP2 en las respuestas al daño del ADN y sobrevida del genoma, lo que proveería la base para el uso de inhibidores específicos de las PARP. C. Determinar los efectos a largo plazo de los inhibidores de las PARP, en la supresión tumoral. D. Elucidar los detalles de los mecanismos de reparación del ADN, para identificar mecanismos de resistencia debido a reactivación de BRCA1 o BRCA2 debido a mutaciones secundarias⁽²³⁾. Entre los inhibidores de las PARP actualmente en estudio son los siguientes: AGO 14699 (PF-01367338). La AGO 14699 es una sal fosfatada hidrosoluble de la AG14447, la cual fue seleccionada para estudios clínicos, de un panel de 42 inhibidores de las PARP, debido al efecto radiosensibilizador y potenciador de la quimioterapia⁽²⁴⁾. Este inhibidor de las PARP es parte del desarrollo del

inhibidor AG14361, el cual ha mostrado una actividad importante en modelos de tejidos en combinación con la temozolamida, resultando en respuestas completas y respuestas duraderas ⁽²⁵⁾. El inhibidor AGO 14699 es el primer inhibidor de las PARP en entrar en estudios clínicos fase I y fase II, en combinación con temozolamida para el tratamiento de melanoma metastásico. En el estudio fase I la dosis de 12 mg/m² inhibe el 97 % de la actividad de las PARP en los linfocitos circulantes y en más de 50 % en las biopsias de tumores posterior al tratamiento. A la dosis recomendada para estudios fase II de 200 mg/m², se dobló la tasa de respuesta y el tiempo a la progresión cuando se comparó con temozolamida sola, pero a costa de una mayor mielosupresión. Actualmente existen varios estudios en marcha con el inhibidor de las PARP solo, en pacientes con cáncer de ovario y de mama portadores de la mutación del BRCA, o en combinación con cisplatino, pemetrexed y epirrubicina. La combinación de estas drogas con el AGO 14699 se basa en la observación que este inhibidor es vasoactivo, lo que potencialmente incrementaría la concentración de la droga a nivel del tumor ⁽²⁶⁾. VELIPARIB (ABT-888). El veliparib fue desarrollado como un inhibidor PARP1 y PARP2. Tiene una buena biodisponibilidad oral y es capaz de cruzar la barrera hemato-encefálica. El veliparib es capaz de potenciar el efecto de la temozolamida en múltiples modelos tumorales humanos ⁽²⁷⁾. La actividad del cisplatino y de la ciclofosfamida es también potenciada por el veliparib en tejidos con deficiencia de BRCA1 y BRCA2, pero aún es efectivo cuando se usa solo ⁽²⁸⁾. Las PARP son inhibidas significativamente a una dosis de 25 mg a 50 mg. Actualmente, existen aproximadamente 32 protocolos de veliparib en combinación con drogas citotóxicas en cáncer de ovario, mama, colorrectal, próstata y leucemias. OLAPARIB (AZD2281). El olaparib es capaz de inhibir las PARP1 y PARP2 en concentraciones nanomolares ⁽²⁹⁾. En los estudios preclínicos se investigó la letalidad sintética en

modelos con ausencia de BRCA1 y BRCA2, en combinación con platinos ⁽³⁰⁾, también se ha demostrado la capacidad de radiosensibilización en modelos de gliomas ⁽³¹⁾. Estudios con tejidos de cáncer de ovario humano, han demostrado que el olaparib tiene actividad como monodroga e incrementa la efectividad del carboplatino, en tejidos con deficiencia de BRCA2 ⁽³²⁾. El primer estudio clínico fase I en cánceres con la mutación del BRCA fue realizado con este agente. En este estudio se incluyeron 60 pacientes con distintos tumores, estableciéndose las dosis de 200 mg dos veces al día para estudios posteriores. Actualmente, existen dos estudios fase II en pacientes con cáncer de mama y ovario con mutaciones de BRCA1 y BRCA2. En estos estudios los pacientes enrolados tenían enfermedad resistente a la quimioterapia estándar. Un grupo recibió 400 mg cada 12 horas y otro grupo recibió 100 mg cada 12 horas. La tasa de respuesta fue de 41 % con 400 mg y 22 % con 100 mg de olaparib. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 5,7 y 3,8 meses respectivamente. Los eventos adversos fueron moderados, siendo la más frecuente astenia, náuseas y vómitos ^(33,34). INIPARIB (BSI-201). A diferencia de los otros inhibidores de las PARP que compiten por el sitio catalítico, el iniparib actúa sobre el dominio que posee los residuos de zinc, lo que previene la activación de la PARP1 ante una ruptura del ADN ⁽³⁵⁾. El iniparib posee otros efectos comparados con los otros inhibidores de las PARP, como la inhibición de la GAPDH ⁽³⁶⁾, por lo que es posible que su acción, no sólo se deba a la inhibición de las PARP. Actualmente el iniparib está siendo estudiado en cáncer de mama triple negativo. En un estudio fase 2 se comparó el iniparib más gemcitabina y carboplatino vs., quimioterapia sola en pacientes con cáncer de mama triple negativo. La adición de iniparib incrementó la tasa de control de enfermedad (56 % vs. 34 %), la tasa de respuesta (52 % vs. 32 %), la supervivencia libre de progresión (5,9 vs. 3,6 meses) y la supervivencia global (12,3 vs. 7,7

meses), sin un incremento de la toxicidad (37). PARP1 Y PARP2 COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN CÁNCER. La sobre expresión de las PARP1 se ha observado en varios tumores en humanos y frecuentemente se relaciona con pobre pronóstico, sin embargo, la expresión de PARP2 y su relación con la evolución de la enfermedad es desconocido. Así, la sobre expresión de PARP1 se ha reportado en los linfomas⁽³⁸⁾, etapas tempranas del cáncer colorrectal⁽³⁹⁾, en los cánceres de mama, endometrio, pulmón y ovario⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, no se observan diferencias significativas entre los cánceres de mama, endometrio, pulmón u ovario y los tejidos normales. En un meta-análisis, recientemente realizado, que incluyó un estudio retrospectivo de la expresión del gen en cáncer de mama, y la sobre-expresión del ARNm de las PARP1 se relacionó con histología medular, mayor tamaño tumoral, menor supervivencia libre de metástasis y menor supervivencia global⁽⁴¹⁾. En melanoma, la sobre-expresión de la PARP1 se relaciona con recurrencia y/o progresión⁽⁴²⁾. Igualmente la sobre-expresión de las PARP1 se relaciona con pobre pronóstico en cáncer de ovario⁽⁴³⁾. Sin embargo, se he descrito una relación positiva entre la sobre-expresión de las PARP1 y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama. Esta data indica que el nivel de expresión de la PARP1, puede ser usado como marcador de agresividad del tumor. CONCLUSIONES. La presencia de mutaciones puede ser el resultado del desbalance entre el daño del ADN y los mecanismos de reparación. El funcionamiento excesivo de estos mecanismos puede conferir resistencia a algunos agentes tóxicos para el ADN, pero también pueden ser necesarios para la supervivencia de células tumorales. La actuación sobre estas vías con drogas como los inhibidores de las PARP pueden potenciar la actividad de muchas drogas citotóxicas como la temozolamida. Sin embargo, el aspecto más importante del descubrimiento de los inhibidores de las PARP, es que pueden

inducir apoptosis de las células tumorales sin afectar las células con mecanismos de reparación competentes. Esto se traslada a lo observado en los estudios clínicos, donde los inhibidores de las PARP tienen una muy buena actividad en pacientes con cáncer de seno, ovario y próstata con mutaciones de BRCA1 y BRCA2, con efectos tóxicos leves. La identificación de los tumores que pueden responder a las PARP es el próximo reto. La determinación de las firmas genéticas todavía es muy costosa como para ser usadas de forma rutinaria, sin embargo, una vez que estén disponibles ampliamente permitirá conocer los tipos de tumores que responderán a estas nuevas terapias.

REFERENCIAS

1. Rouleau M, Patel A, Hendzel MJ, Kaufmann SH, Poirier GG. PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:293-301.
2. Chambon P, Weill J, Mandel P. Nicotinamide mononucleotide activation of new DNA dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme. *Biochem Biophys Res Commun*. 1963;11:39-43.
3. Meyer-Ficca M, Meyer R, Coyle D, Jacobson E, Jacobson M. Human poly(ADPribose) glycohydrolase is expressed in alternative splice variants yielding isoforms that localize to different cell compartments. *Exp Cell Res*. 2004;297:521-532.
4. Oka S, Kato J, Moss J. Identification and characterization of a mammalian 39-kDa poly(ADPribose) glycohydrolase. *J Biol Chem*. 2006;281:705-713.
5. Schreiber V, Dantzer F, Ame J, De Murcia G. Poly (ADP-ribose): Novel functions for an old molecule. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:517-528.
6. Boehler C, Gauthier L, Mortusewicz O, Biard D, Saliou J, Bresson A, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase 3 (PARP3), a newcomer in cellular response to DNA damage and mitotic progression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011(15);108(7):2783-27888.
7. De Murcia G, Schreiber V, Molinete M, Saulier B, Poch O, Masson M, et al. Structure and function of poly (ADP-ribose) polymerase. *Mol Cell Biochem*. 1994;138:15-24.

8. Yelamos J, Schreiber V, Dantzer F. Toward specific functions of poly(ADP-ribose) polymerase-2. *Trends Mol Med.* 2008;14:169-178.
9. Ahel D, Horejsi Z, Wiechens N, Polo S, Garcia-Wilson E, Ahel I, et al. Poly(ADP-ribose)-dependent regulation of DNA repair by the chromatin remodeling enzyme ALC1. *Science.* 2009;325:1240-1243.
10. Amé JC, Rolli V, Schreiber V, Niedergang C, Apiou F, Decker P, et al. PARP-2, A novel mammalian DNA damage-dependent poly(ADP-ribose) polymerase. *J Biol Chem.* 1999; 274:17860-17868.
11. Virag L, Szabo C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol Rev.* 2002;54:375-429.
12. Noshō K, Yamamoto H, Mikami M, Taniguchi H, Takahashi T, Adachi Y, et al. Overexpression of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in the early stage of colorectal carcinogenesis. *Eur J Cancer.* 2006;42:2374-2381.
13. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:193-204.
14. Shall S, De Murcia G. Poly(ADP-ribose) polymerase-1: What have we learned from the deficient mouse model? *Mutat Res.* 2000;460:1-15.
15. Schreiber V, Ame J, Dolle P, Schultz I, Rinaldi B, Fraulob V, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-2 (PARP-2) is required for efficient base excision DNA repair in association with PARP-1 and XRCC1. *J Biol Chem.* 2002;277:23028-23036.
16. Ferraris DV. Evolution of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors. From concept to clinic. *J Med Chem.* 2010;53:4561-4584.
17. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumors with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature.* 2005; 434:913-917.
18. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005;434:917-921.
19. Saleh-Gohari N, Bryant HE, Schultz N, Parker KM, Cassel TN, Helleday T. Spontaneous homologous recombination is induced by collapsed replication forks that are caused by endogenous DNA single-strand breaks. *Mol Cell Biol.* 2005;25:7158-7169.
20. Kaelin WG Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:689-698.
21. McEllin B, Camacho CV, Mukherjee B, Hahn B, Tomimatsu N, Bachoo RM, et al. PTEN loss compromises homologous recombination repair in astrocytes: Implications for glioblastoma therapy with temozolomide or poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Cancer Res.* 2010;70:5457-5464.
22. Buisson R, Dion-Côté AM, Coulombe Y, Launay H, Cai H, Stasiak AZ, et al. Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination. *Nat Struct Mol Biol.* 2010;17:1247-1254.
23. Sakai W, Swisher EM, Karlan BY, Agarwal MK, Higgins J, Friedman C, et al. Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in BRCA2-mutated cancers. *Nature.* 2008; 451:1116-1120.
24. Thomas H, Calabrese C, Batey M, Canan S, Hostomsky Z, Kyle S, et al. Preclinical selection of a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor for clinical trial. *Mol Cancer Ther.* 2007;6:945-956.
25. Calabrese C, Almassy R, Barton S, Batey M, Calvert A, Canan-Koch S, et al. Anticancer chemosensitization and radiosensitization by the novel poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor AG14361. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:56-67.
26. Ali M, Telfer B, McCrudden C, O'rouke M, Thomas H, Kamjoo M, et al. Vasoactivity of AG014699, a clinically active small molecule inhibitor of poly(ADP-ribose) polymerase: A contributory factor to chemopotential in vivo? *Clin Cancer Res.* 2009;15: 6106-6112.
27. Clarke M, Mulligan E, Grogan P, Mladek A, Carlson B, Schroeder M, et al. Effective sensitization of temozolomide by ABT-888 is lost with development of temozolomide resistance in glioblastoma xenograft lines. *Mol Cancer Ther.* 2009;8:407-414.
28. Donawho C, Luo Y, Penning T, Bauch J, Bouska J, Bontcheva-Diaz V, et al. ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2728-2737.
29. Menear K, Adcock C, Boulter R, Cockcroft X, Copey L, Cranston A, et al. 4-[3-(4-Cyclopropylpanecarbonylpiperazine-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl]-2H-PHTH alazin-1-one: A novel bioavailable inhibitor of poly(ADP-ribose) polymerase-1. *J Med Chem.* 2008;51; 6581-6591.
30. Rottenberg S, Jaspers J, Kersbergen A, Van Der Burg E, Nygren, AO. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281

- alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:17079-17084.
31. Dungey F, Loser D, Chalmers A. Replication-dependent radiosensitization of human glioma cells by inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase: Mechanisms and therapeutic potential. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:1188-1197.
 32. Kortmann U, Mcalpine J, Xue, Guan J, Ha G, Tully S, et al. Tumor growth inhibition by olaparib in BRCA2 germline-mutated patient-derived ovarian cancer tissue xenografts. *Clin Cancer Res*. 2011;17:783-791.
 33. Fong P, Yap T, Boss D, Carden C, Mergui-Roelvink M, Gourley C, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: Frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol*. 2009;28:2512-2519.
 34. Tutt A, Robson M, Garber J, Domchek S, Audeh M, Weitzel J, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: A proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376:235-244.
 35. Mendeleyev J, Kirsten E, Hakam A, Buki K, Kun E. Potential chemotherapeutic activity of 4-iodo-3-nitrobenzamide. Metabolic reduction to the 3-nitroso derivative and induction of cell death in tumor cells in culture. *Biochem Pharmacol*. 1995;50:705-714.
 36. Tomoda T, Kurashige T, Moriki T, Yamamoto H, Fujimoto S, Taniguchi T. Enhanced expression of poly(ADP-ribose) synthetase gene in malignant lymphoma. *Am J Hematol*. 1991;37:223-227.
 37. Nosh K, Yamamoto H, Mikami M, Taniguchi H, Takahashi T, Adachi Y, et al. Overexpression of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in the early stage of colorectal carcinogenesis. *Eur J Cancer*. 2006;42:2374-2381.
 38. Ossovskaya V, Koo IC, Kaldjian EP, Alvares C, Sherma BM. Upregulation of Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) in triple-negative breast cancer and other primary human tumor types. *Gen Cancer*. 2010;1:812-821.
 39. Gonçalves A, Finetti P, Sabatier R, Gilibert M, Adelaide J, Borg JP, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 mRNA expression in human breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(1):273-281.
 40. Csete B, Lengyel Z, Kadar Z, Battyani Z. Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase-1 expression in cutaneous malignant melanomas as a new molecular marker of aggressive tumor. *Pathol Oncol Res*. 2009;15:47-53.
 41. Brustmann H. Poly(adenosine diphosphateribose) polymerase expression in serous ovarian carcinoma: Correlation with p53, MIB-1, and outcome. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26:147-153.
 42. von Minckwitz G, Müller B, Loibl S, Blohmer JU, duBois A, Huober J, et al. PARP is expressed in all subtypes of early breast cancer and is a predictive factor for response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2010;(Suppl 8):S188.
 43. Loibl S, Mueller B, Von Minckwitz G, Blohmer JU, Bois Ad, Huober JB, et al. PARP expression in early breast cancer and its predictive value for response to neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):105-113.

MÉTODO DE PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA GUIADA POR IMÁGENES

DRA. MARIE LAURE GARCÍA

VENEZUELA

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es una técnica sencilla y útil en el diagnóstico de neoplasias de difícil acceso, las cuales son guiadas por métodos imaginológicos, tales como el ecodiscopio en el caso específico de las lesiones

de páncreas. Este método permite determinar si las lesiones neoplásicas son benignas o no, y además permiten establecer el diagnóstico de malignidad en el caso de lesiones clínicamente irresecables que faciliten el tratamiento sin

necesidad de procedimientos quirúrgicos para obtener la muestra. Por otra parte, este tipo de estudio es sencillo, de bajo costo, genera pocas complicaciones y permite un diagnóstico aproximado rápidamente durante la realización del procedimiento en el paciente. Una vez obtenido el material, su utilidad diagnóstica depende en gran medida de la forma en que éste es procesado, por lo que se deben tomar precauciones durante la toma de la muestra que eviten alteraciones que dificulten o impidan la visualización de las células o grupos celulares. En condiciones ideales el citopatólogo se encuentra presente y maneja la muestra de forma tal que se obtiene un diagnóstico inicial que garantiza que la muestra para evaluación es adecuada y suficiente. Se ha descrito que la presencia del citopatólogo *in situ* incrementa la sensibilidad en el diagnóstico disminuyendo el número de pases necesarios. Si el patólogo no se halla presente, se procede a extender el material de la aguja sobre un portaobjetos y se coloca el material para bloque celular en formol. Los extendidos se realizan con cuidado de no producir defectos por atricción y recuperar el material coagulado o pequeños fragmentos con unas pinzas o una aguja e introducirlos en suero fisiológico o en formol buffer. Los extendidos se pueden fijar en alcohol si no van a ser procesadas de inmediato. El material del lavado de la aguja se remite al laboratorio, donde habitualmente se centrifugará y se obtendrá un bloque celular. En el caso de lesiones quísticas, parte del líquido obtenido puede remitirse al laboratorio de bioquímica para el estudio de viscosidad y marcadores tumorales. Pueden requerirse para un diagnóstico adecuado la realización de uno o más pases por diversas razones: porque el material sea escaso, en lesiones con fibrosis, reacción desmoplásica marcada o tumores mesenquimales; porque no sea representativo, en lesiones pequeñas o necróticas; o porque las características de la lesión ameriten más material o el empleo de técnicas especiales. Según la primera evaluación, el patólogo puede tomar decisiones sobre la manera óptima de

procesar el material. La muestra obtenida con el lavado de la aguja se puede citocentrifugar para obtener múltiples extendidos en las que practicar técnicas variadas, o se puede obtener un bloque celular para procesarlo como una biopsia; que permita posteriormente realizar estudios de inmunohistoquímica. En casos especiales, parte del material puede fijarse en glutaraldehído para microscopía electrónica, o usar un medio de cultivo celular con antibiótico para el estudio citogenético. También puede destinarse a estudios de biología molecular. La evaluación rápida tiene algunas limitaciones: la presencia de mucosa normal aspirada del tubo digestivo durante el procedimiento, lo cual ocurre en un porcentaje importante de casos, puede llevar a interpretar como representativa una muestra que no lo es. Determinados casos de procesos reactivos o neoplasias bien diferenciadas sólo pueden ser diagnosticados tras un análisis exhaustivo de todo el material, por lo que es difícil asegurar a priori que éste será suficiente. En casos clínicamente sospechosos, no está definido cuántos pases hay que realizar cuando la citología no halla evidencia de malignidad. La ecoendoscopia ofrece la posibilidad de tomar muestras de lesiones de difícil acceso mediante otras técnicas no invasivas, minimizando el riesgo de complicaciones. La complejidad de la técnica hace que la obtención del material sea difícil y, en ocasiones, pueda resultar insuficiente en algunas lesiones cuyo diagnóstico diferencial se basa en la disponibilidad de material abundante o en el empleo de técnicas complementarias para el diagnóstico. En este sentido, los factores críticos de éxito son: la experiencia y la habilidad del endoscopista, que garantice la localización de la lesión y la toma de muestra suficiente, el empleo de una técnica de punción adecuada, y la presencia de un patólogo entrenado en el área que maneje estas patologías y que evalúe de forma exhaustiva todo el material obtenido, utilizando para ello todas las técnicas disponibles, incluyendo estudios inmunofenotípicos en algunos casos.

NEUROLISIS PLEXO CELÍACO

DRA. MARÍA CAROLINA RUIZ DE VICI

VENEZUELA

DEFINICIÓN: la neurolisis del plexo celíaco es un procedimiento terapéutico para el tratamiento del dolor severo abdominal por neoplasias del abdomen superior avanzado. En el cual realizamos una esplenectomía química del plexo celíaco. En estas condiciones (neoplasias) la terapia inicial con antiinflamatorios no esteroideos es a menudo inadecuada y requiere de la administración de opiáceos, los cuales a pesar de su efectividad para el manejo del dolor se asocian a efectos secundarios. La terapia no farmacológica mejora el control del dolor y la calidad de vida del paciente. **HISTORIA:** técnica descrita por Keppis en 1914 ha pasado por diferentes modificaciones en sus rutas de acceso, ángulos de inserción de la aguja, y agentes a inyectar etc. Jones fue quien en 1959 introduce el uso del alcohol. Se comenzó a realizar con guía endosonográfica desde 1996. **ANATOMÍA:** El plexo celíaco se extiende desde el nivel del disco intervertebral de D12 y L1, al cuerpo vertebral de L2. Está situado en el espacio retro-peritoneal, en el abdomen superior a nivel de la vertebra D12 y L1, por delante de los pilares del diafragma.

INDICACIONES DE NEUROLISIS: las indicaciones del bloqueo neurolítico se limita a enfermedad neoplásica, primitiva o secundaria que compromete a las vísceras inervadas por este plexo tiene un rol en pancreatitis crónica y condiciones no malignas (dolor crónico funcional abdominal) **CONTRAINDICACIONES DE NUROLISIS DEL PLEXO CELÍACO** coagulopatía incorregible, plaquetopenia, várices esofágicas y cardiales.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: alergia bupivacaina, posible manejo quirúrgico del tumor, negativa del paciente, expectativa de

sobrevida del paciente <3 meses, carcinomatosis o metástasis hepáticas) .

EQUIPO A UTILIZAR EN NPC GUIADO POR ECOENDOSCOPIA

- Eco-endoscopio lineal
- Aguja echo tip
- Bupivacaína
- Triancinolona (para BPC en PC)
- Alcohol absoluto

REALIZACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

- Hidratar al paciente previamente
- Localizar el nacimiento del TC
- Inyectar bupivacaína
- Limpiar aguja con solución salina
- Inyectar alcohol absoluto
- Monitoreo del paciente

CONCLUSIONES

- Fácil de realizar
- Índice de larga duración de la mejoría del dolor
- Bajo índice de complicaciones (0 % -10 %) comparado con otros métodos de bloqueo
- Previene progresión del dolor, disminuye uso de narcóticos (opiáceos) -
- Seguro

REFERENCIAS

1. Magnatera A, Simeone C. Revisión de técnicas de neurolisis del plexo celíaco. Fundación dolor comité de opinión permanente. Rev Arg Anest.1996;54:2:103-109.
2. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai AV. Randomized, double blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis

to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:3541-3546 .

3. Sakamoto H, Kitano M, Kamata K, Komaki T, Imai H, Chikugo T, et al. EUS-Guided broad plexus neurolysis over the superior mesenteric artery using a 25-gauge needle. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2599-2606.
4. Penman I. State of art putting EUS-guided block/neurolysis into perspective *Gastrointest Endoscop.* 2009;69(2):S174-175.
5. Iwata K, Yasuda I, Enya M, Mukai T, Nakashima M, Doi S, et al. Predictive factors for pain pre life alter

endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis. *Digest Endoscop.* 2011;23:140-145.

6. Wiersema ML, Wiersema LM. Enosonography-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:656-662.
7. Sahay AV, Lemelin V, Lam E, Paquin SC. Central vs. bilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block or neurolysis: A comparative study of short term effectiveness. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:326-329.
8. Penman ID. Celiac plexus neurolysis. *Best Practice Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(5):761-766.

PAPEL DE LAS METALOPROTEASAS DE MATRIX EXTRA CELULAR EN LA CAPACIDAD DE INVASIÓN TUMORAL

DRA. LUZ THOMAS.

VENEZUELA

Las proteasas son enzimas hidrolíticas que actúan sobre los enlaces peptídicos. Este grupo de enzimas controlan una amplia variedad de procesos fisiológicos críticos para la vida, tales como la respuesta inmune, ciclo celular, curación de lesiones, digestión de nutrientes, muerte celular y reciclaje de proteínas. La actividad de las proteasas es estrictamente controlada, su desequilibrio ha sido asociado al padecimiento de patologías tales como enfermedades neurodegenerativas⁽¹⁾ y cardiovasculares⁽²⁾, inflamación⁽³⁾, progeria⁽⁴⁾ y cáncer⁽⁵⁾ entre otras. En consecuencia, la idea que las proteasas puedan ser efectivos blancos terapéuticos viene aflorando desde hace décadas⁽⁶⁾. Numerosas propuestas en el campo de la biomedicina apuntan al potencial uso de las proteasas, abordando el desarrollo de drogas específicas⁽⁶⁻⁹⁾ o proponiendo su uso como marcadores clínicos⁽¹⁰⁻¹²⁾. En humanos han sido identificadas casi 600 proteasas y en el ratón casi 700. **CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEASAS:** basados en los diferentes mecanismos catalíticos, se han definido cinco clases principales de proteasas

en mamíferos: serinaproteasas, cisteínaproteasas y treoninaproteasas, (agrupadas como aminohidrolasas) o como asparticoproteasas y metaloproteasas. Mientras los grupos de las metaloproteasas, serinaproteasas y cisteínaproteasas son enormes, con 150 a 200 miembros identificados en humanos, los grupos de aspártico y de treoninaproteasas son pequeños, con menos de 30 miembros en cada clase. Otro rasgo importante que determina la funcionalidad de las proteasas y su selectividad de sustratos es su localización. Aproximadamente la mitad de todas las proteasas descritas son extracelulares el resto se distribuye en los compartimientos intracelulares, muy recientemente ha sido descrita la proteólisis en el interior de la membrana celular. **METALOPROTEASAS (MMPs):** las metaloproteasas son endo-peptidasas dependientes de Zn²⁺ y Ca²⁺ que degradan proteínas de la matriz extracelular (ECM), poseen dominios funcionales característicos y comparten el mecanismo de activación: se sintetizan como pro-enzimas (secretadas o transmembranas), las cuales deben ser procesadas a su forma activa

por remoción de un pro-péptido amino-terminal. Las MMPs pueden ser activadas por otros miembros de la familia de metaloproteasas o por otras proteasas. Basándose en sus sustratos preferenciales o en la similitud de dominios que presentan, los más de 30 miembros de esta familia comprenden colagenasas, que degradan fibrillas de colágeno, gelatinasas, activas contra colágeno desnaturalizado, estromelisin, que degradan otros componentes de ECM diferentes del colágeno, las MMPs de membrana, MT-MMP, que están enclavadas en la membrana lipídica y aún otros miembros menos caracterizados. Muchas de las funciones atribuidas a MMPs resultan de los productos del clivaje de los componentes de la matriz extracelular. Por ejemplo la liberación de fragmentos bio-activos puede alterar el microambiente induciendo por ejemplo cambios en el fenotipo celular de uno de adhesión a otro migratorio. Las MMPs también pueden regular quimiocinas, citoquinas y factores de crecimiento ya sea por clivaje o por generación de formas solubles de sus receptores transmembrana; pueden inactivar inhibidores de proteasas de serina (serpinas) lo cual sugiere un papel regulador de circuitos de proteasas de diferentes familias^(13,14). Cada miembro de las MMPs puede ser regulado a nivel transcripcional dependiendo del tejido y del tipo celular. Tal regulación es ejercida por hormonas, factores de crecimiento y citoquinas.

MMMPs EN TUMORES: los tumores son masas multicelulares dinámicamente inestables embebidas en la vasculatura y estroma del individuo afectado. Redes de señalización tanto normales como aberrantes median la comunicación multidireccional entre las células del tumor, el estroma, los vasos sanguíneos y los sistemas de defensa inmunitaria. Tales redes de comunicación contribuyen a la progresión de tumores y a la evolución de su resistencia frente a las defensas del sujeto y la quimioterapia. Las proteasas son una fuerza significativa en la evolución fenotípica del cáncer^(15,16). Por mucho tiempo se impuso

el dogma que las MMPs contribuyen a la metástasis solamente a través de degradar tejido conectivo y membrana basal y por lo tanto se les consideró promisorias para tratar el cáncer de últimos estadios. En este sentido se avanzó en el desarrollo de varias moléculas pequeñas de segunda generación e inhibidores de MMP basados en péptido-mimética (MMPI) algunos de los cuales lograron avanzar a ensayos clínicos de fase III en pacientes con cáncer avanzados. Entre estos se encuentran los hidroxamatos batimastat (BB94; British Biotech[®]), marimastat (BB2516; British Biotech[®]) and prinomastat (AG-3340; Aguron[®]), y los no hidroxamatos neovastat (AE-941; Aeterna[®]) que es extraído de cartílago de tiburón, rebimastat (BMS-275291; Bristol-Myers Squibb[®]) y tanomastat (Bay-12-9566; Bayer[®]). Sin embargo, estas drogas anti proteasas en estos ensayos clínicos fallaron en alcanzar incremento en la supervivencia⁽¹⁷⁻²⁰⁾, lo que indujo el progresivo desinterés en las metaloproteasas como prospectos clínicos. Es posible que el éxito hubiera sido menos elusivo si se hubiera ahondado mejor en los sustratos in vivo de las MMPs y su fisiología. Hoy se conoce que MMPs pueden por un lado actuar promoviendo la progresión de tumores por variados mecanismos y por otro se les reconocen ejerciendo funciones protectoras para el sujeto afectado tal como la represión de la angiogénesis en modelos murinos^(21,22), o la inactivación de quimiocinas que median metástasis⁽²³⁻²⁶⁾. Por lo tanto, la estrategia de bloquear inespecíficamente MMPs pudo haber fallado por inadvertidamente haber eliminado las acciones antitumorales ejercidas por las MMPs. Hasta la fecha, 3 de las 23 MMPs en estudio han sido validadas como dianas antitumorales (20). La alta similitud en los sitios activos de MMPs representa un duro obstáculo para el diseño de MMPIs. Muchos de estos inhibidores funcionan como poderosos quelantes de Zn²⁺, lo que juega en contra de su especificidad. Los ensayos clínicos con MMPIs, efectuados con miles de pacientes, no reportaron efectos marcados en la remodelación de tejido

conectivo, lo cual podría haberse esperado si las MMPs fueran las principales protagonistas en el recambio fisiológico del tejido conectivo. Sin embargo, un grupo no despreciable de pacientes desarrollaron efectos articulares y dolor asociado a infiltración de miofibroblastos de tendones y ligamentos⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Esto pone de manifiesto que las MMPs no son tan importantes en el recambio de la matriz como originalmente se pensó. La mayoría del recambio de colágeno y otros componentes de la matriz ocurre a través de rutas intracelulares no-MMPs^(21,22). Recientes estudios demuestran que estas rutas independientes de MMPs también están presentes en tumores⁽²³⁾. A la luz de estos hallazgos no es sorprendente la falla de los ensayos con MMPI en impedir la progresión tumoral⁽²⁰⁾.

Más recientemente se ha reconocido a las MMPs como de mayor relevancia biológica en cambiar el microambiente tumoral, más allá de la degradación de ECM. Las MMPs modifican irreversiblemente circuitos enteros de señalización, no por degradación completa, sino más bien por el procesamiento proteolítico altamente selectivo de sustratos. Entre los ejemplos de esta nueva funcionalidad descrita contamos 1. El procesamiento de laminina 5 que expone epítopes crípticos⁽²⁵⁾ y moléculas nuevas con propiedades diferentes a la proteína intacta 2. El procesamiento del plasminógeno que produce angiostatina, un potente bloqueador de la angiogénesis^(21,26,27) 3. La endostatina, otro bloqueador de la angiogénesis, se genera por procesamiento de colágeno tipo XVIII⁽²¹⁾. 4. A través de la interrupción de contactos célula-célula MMPs puede iniciar inestabilidad genómica⁽²⁷⁾. Además, MMPs media “shedding” de receptores de quimiocinas⁽²⁵⁾ y de ligando FAS, así como activación e inactivación de quimiocinas y factores de crecimiento⁽²⁴⁻²⁷⁾. En este contexto, siendo responsables de procesar tal cantidad de moléculas de señalización, las MMPs pueden ser consideradas moléculas de señalización por sí mismas. Sabemos ahora que el procesamiento proteolítico altera el estado funcional del tumor. Los sustratos

residentes del estroma modulan la actividad de muchas rutas de señalización que manejan, no solamente los estadios de la transformación celular, el crecimiento y progresión tumoral, sino también mecanismos de defensa del paciente. El desafío es entonces distinguir que acciones de las proteasas contribuyen a la progresión del tumor de aquellas que resulten cruciales para la defensa ante la enfermedad. En este sentido el advenimiento de la biología in silico, así como la anotación del transcriptoma del cáncer sin duda allanarán esta ineludible ruta.

REFERENCIAS

1. Nalivaeva NN, Fisk LR, Belyaev ND, Turner AJ Amyloid-degrading enzymes as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2008;5:212-224.
2. Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res.* 2006;69:625-635.
3. Murphy G, Nagase H. Reappraising metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Destruction or repair? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:128-135.
4. Varela I, Cadinanos J, Pendas AM, Gutierrez-Fernandez A, Folgueras AR, Sanchez LM, et al. Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation. *Nature.* 2005;437(7058):564-8.
5. Freije JM, Balbin M, Pendas AM, Sanchez LM, Puente XS, Lopez-Otin C. *Adv Exp Med Biol.* 2003;532:91-107.
6. Turk B. Targeting proteases: Successes, failures and future prospects. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:785-799.
7. Varela I, Pereira S, Ugalde AP, Navarro CL, Suarez MF, Cau P, et al. Combined treatment with statins and amino-bisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med.* 2008;14:767-772.
8. Gomperts ED, Astermark J, Gringeri A, Teitel J. From theory to practice: Applying current clinical knowledge and treatment strategies to the care of hemophilia a patients with inhibitors. *Blood Rev.* 2008;22(Suppl 1):S1-11.
9. Chauhan D, Hideshima T, Anderson KC. Targeting

- proteasomes as therapy in multiple myeloma. *Adv Exp Med Biol.* 2008;615:251-260.
10. Schoenberger J, Bauer J, Moosbauer J, Eilles C, Grimm D. Innovative strategies in vivo apoptosis imaging. *Curr Med Chem.* 2008;15:187-194.
 11. Sloane BF, Sameni M, Podgorski I, Cavallo-Medved D, Moin K. Functional imaging of tumor proteolysis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2006;46:301-315.
 12. Paliouras M, Borgono C, Diamandis EP. Human tissue kallikreins: The cancer biomarker family. *Cancer Lett.* 2007;249:61-79.
 13. Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: Effectors of development and normal physiology. *Genes Dev.* 2000;14(17):2123-2133.
 14. Curry TEJ, Osteen KG. The matrix metalloproteinase system: Changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocr Rev.* 2003;24(4):428-465.
 15. Balbin M, Fueyo A, Tester AM, Pendas AM, Pitiot AS, Astudillo A, et al. Loss of collagenase-2 confers increased skin tumor susceptibility to male mice. *Nature Genet.* 2003;35:252-257.
 16. Montel V, Kleeman J, Agarwal D, Spinella D, Kawai K, Tarin D. Altered metastatic behavior of human breast cancer cells after experimental manipulation of matrix metalloproteinase 8 gene expression. *Cancer Res.* 2004;64:1687-1694.
 17. Zucker S, Cao J, Chen WT. Critical appraisal of the use of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer treatment. *Oncogene.* 2000;19:6642-6650.
 18. Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: Trials and tribulations. *Science.* 2002;295:2387-2392.
 19. Fingleton, B. Matrix metalloproteinase inhibitors for cancer therapy: The current situation and future prospects. *Expert Opin Ther Targets.* 2003;7:385-397.
 20. Bergers G, Javaherian K, Lo KM, Folkman J, Hanahan D. Effects of angiogenesis inhibitors on multistage carcinogenesis in mice. *Science.* 1999;284:808-812.
 21. Boehm T, Folkman J, Browder T, O'Reilly MS. Anti-angiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature.* 1997;390:404-407.
 22. McQuibban GA, Butler GS, Gong JH, Bendall L, Power C, Clark-Lewis I, et al. Matrix metalloproteinase activity inactivates the CXC chemokine stromal cell-derived factor-1. *J Biol Chem.* 2001;276:43503-43508.
 23. McQuibban GA, Gong JH, Wong JP, Wallace JL, Clark-Lewis I, Overall CM. Matrix metalloproteinase processing of monocyte chemoattractant proteins generates CC chemokine receptor antagonists with anti-inflammatory properties in vivo. *Blood.* 2002;100:1160-1167.
 24. Pirila E, Sharabi A, Salo T, Quaranta V, Tu H, Heljasvaara R, et al. Matrix metalloproteinases process the laminin-5 gamma 2-chain and regulate epithelial cell migration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;303:1012-1017..
 25. Handsley MM, Edwards DR. Metalloproteinases and their inhibitors in tumor angiogenesis. *Int J Cancer.* 2005;115:849-860.
 26. Radisky DC, Levy DD, Littlepage LE, Liu H, Nelson CM, Fata JE, et al. . *Nature.* 2005;436:123-127.
 27. Fingleton B, Vargo-Gogola T, Crawford HC, Matrisian LM. Matrilysin [MMP-7] expression selects for cells with reduced sensitivity to apoptosis. *Neoplasia.* 2001;3:459-468.

GESTIÓN DE SERVICIO EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. FILOMENA MOSCHELLA

VENEZUELA

Para discutir lo que debe ser la gestión sanitaria en oncología pediátrica he tomado la iniciativa de describir lo que serían los estándares Europeos de atención a niños con cáncer recomendadas por La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica acordada en Varsovia, 14 de octubre

2009. Esto inició en mayo de 2008, la junta directiva de SIOP Europa (Sociedad Europea de Oncología Pediátrica) tomó la decisión de unirse y apoyar la iniciativa de La Fundación de Jolanta Kwasniewska "Communication without Barriers" y empezó a cooperar en la propuesta

de los estándares de atención a niños con cáncer en Europa. La inquietud se basa porque en la actualidad es posible curar más de 70 % de los niños y adolescentes con cáncer y para algunos tumores casi en la totalidad de los casos se pueden curar. Sin embargo, existen diferencias significativas en los resultados en toda Europa y más aún en los países de África, Asia y América. Todo país tiene su propio sistema de asistencia sanitaria y eso determina la disponibilidad de fondos, así como estructura social y las condiciones en las que se desarrolla la atención a niños y adolescentes con cáncer.

Deben tener unos estándares específicos para la asistencia y tratamiento establecido una estrategia consensuada para su aplicación.

1. ESTÁNDARES MÍNIMOS

Son imprescindibles los “centros de referencia” excelencia y experiencia en oncología pediátrica que puedan proporcionar las instalaciones multidisciplinarias integrales, así como estándares de atención, referidos a la población y geografía. Se estima por cada millón de habitantes menores de 18 años hay aproximadamente 130 a 150 casos de cáncer al año. Para justificar la inversión en los servicios multidisciplinarios necesarios debería recibir al menos 30 nuevos pacientes al año, aunque algunos centros muchos más grandes (hasta 200 o más casos al año). En casos de distancias excesivas del hogar al centro especializado debería crear redes de expertos oncología pediátrica “atención compartida”

1. REGISTRACIONAL DE CÁNCER INFANTIL

Se recomienda para todos los países en todo el mundo para ayudar tanto en la planificación de los servicios como también facilitar investigación en incidencia, supervivencia, mortalidad y variación de los datos registrados internacionalmente. Utilizar la clasificación Internacional del Cáncer Infantil (CCC-3) y no se pueden utilizar el del cáncer de adultos. Referidos hasta 15 años. Los adolescentes están aún sin definirse porque

pueden tener cáncer de la edad pediátrica y de adultos es un reto su manejo estadístico.

2. REQUISITOS DE UNA UNIDAD HEMATOLOGICA Y/O ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

- Debe ser capaz de proporcionar intensidad de quimioterapia actual para todos los cánceres infantiles y enfermedades hematológicas malignas
- Diagnosticar con precisión y eficiencia
- Personal debe haber recibido formación y experiencia práctica en el tratamiento
- Para ser eficiente, competente debe atender un mínimo de 30 nuevos casos/años
- Dotación de personal adecuado
- Sistema establecido para monitoreo de secuelas a largo plazo
- Debe haber instalaciones dedicadas a pacientes alto riesgo (infecciosos)
- La unidad debe contener instalaciones de cocina y baño para los padres
- Área de quimioterapia ambulatoria ubicada en el hospital de día
- Sala de procedimientos
- Espacios para almacenar y preparación de quimioterapia y extracción de sangre.
- Áreas de consulta externa especializada
- Acceso a unidad de cuidados intensivos (ventilar, hemodiálisis, leucoféresis)
- Acceso inmediato en todo momento a cirugía pediátrica, neurocirugía y otras
- Acceso a radioterapia y radiología las 24 h bajo anestesia general
- Laboratorio adecuado y para urgencias
- Debe haber acceso las 24 h a todos los tratamientos citotóxicos y medicamentos de apoyo requeridos, instalaciones para la preparación con el apoyo de servicio de farmacia de guardia
- Disponibilidad similar de productos sanguíneos (sangre, plaquetas y otros).

- El centro principal debe ofrecer acceso megaterapia con rescate de progenitoras hematopoyéticas, procedimientos quirúrgicos complejos o radioterapia especial.
- Redes de apoyo con hospitales cercanos a los hogares “atención compartida”.

3. DOTACIÓN DE PERSONAL RECOMENDADA

Oncólogo pediatra - jefe , enfermera - jefe, Los sustitutos adecuados, oncólogos pediatras adjuntos (2) tiempo completo, enfermeras (2) a tiempo completo o adecuar de acuerdo al número de pacientes que se atiende; servicio de psicología, trabajadores sociales, profesores de aulas hospitalarias, terapeuta de actividades (juegos), personal de fisioterapia, terapia ocupacional, laboratorios adecuados, auxiliares administrativos, administrador de datos, especialistas en rehabilitación, dietistas y farmacéutas.

4. DESARROLLO PROFESIONAL CONTÍNUO

Debería ser obligatoria la formación continua del personal para optimizar el diagnóstico y la atención.

5. COMPONENTE DE LA ASISTENCIA EN UN CENTRO ESPECIALIZADO

Debe incluir: sala de hospitalización, hospital de día, consultas externas, tiempo en casa (Requiere los medios de atención primaria, escuela, servicio comunitario y sociales del área), instalaciones residenciales (Casa fuera del hogar para padres y otros familiares), servicios auxiliares, servicio de radiología infantil (TAC, RM, ecografía, angiografía, etc.), laboratorio capacitado para marcadores tumorales y monitorización de fármacos, banco de sangre, servicio de radioterapia, servicio de anatomía patológica con posibilidad de biopsia intraoperatoria y PAFF e inmunohistoquímica.

6. ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO TERAPÉUTICO

Debe ser el programa terapéutico mejor y más

actualizado, basándose en los resultados de las últimas investigaciones clínicas.

CADAPAÍS debe tener una red de investigación en cáncer infantil que recomiende el protocolo óptimo de tratamiento adecuado para cada tipo de cáncer y actualizado con regularidad de acuerdo a las investigaciones emergentes.

Se requiere la autorización por consentimiento informado de los padres para participar en cualquier programa de investigación, de acuerdo a la legislación nacional y obligatoriedad de los centros a conservar la documentación clínica y un número apropiado de persona para procesar los datos.

7. SEGUIMIENTO DE LAS SECUELAS TARDÍAS DEL CÁNCER

Adecuado seguimiento de los sobrevivientes del cáncer infantil en cuanto a calidad de vida toxicidad a largo plazo del tratamiento y riesgo de recaída.

8. ATENCIÓN PSICOLÓGICA Y PSICO. SOCIAL

Se debe ofrecer apoyo psicológico a cada niño o joven con cáncer y a su familia. Además debe ponerse a su disposición atención social y educativa planificada. Por otra parte, debe proporcionarse información detallada sobre el diagnóstico, el tratamiento y el impacto general, pero respetando la edad del paciente y adaptándola a su nivel de comprensión. Debe proporcionarse asimismo asistencia posterior a tratamiento para asegurar la reinserción a la escuela y sociedad.

9. CUIDADOS PALIATIVOS

Cuando así lo requieren manteniendo una comunicación adecuada con el equipo de cuidados paliativos especialmente para niño con estado terminal.

10. DERECHOS DEL NIÑO HOSPITALIZADO

- Implicación constante y continua de los padres.
- Alojamiento adecuado para padres en el

hospital.

- Instalaciones lúdicas y educativas.
- Entorno apropiado para su edad.
- Equipo de tratamiento multidisciplinario.
- Derecho a la información apropiada.
- Derecho a la asistencia continua.
- Derecho a la intimidad y respeto a los derechos humanos.

11. ASISTENCIA SOCIAL

Debe comenzar al momento del diagnóstico y monitoreado al momento del tratamiento, elaborar apoyo familiar personalizado con un fondo para ayudar a la familia en crisis económica y establecer el enlace con el equipo médico y enfermería.

12. EDUCACIÓN

Mantenimiento de la educación continua, es fundamental para el desarrollo físico y psicológico los maestros y los trabajadores sociales deben garantizarlo, estableciendo el enlace con las

escuelas mientras está hospitalizado el paciente.

13. PAPEL FUNDAMENTAL DE LOS PADRES

Apoyo a sus hijos de superación de la enfermedad y continuar en el proceso de diagnóstico y tratamiento.

14. REHABILITACIÓN

Es necesaria desde el momento del diagnóstico, tanto para el tratamiento citotóxico como quirúrgico, los fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales deben minimizar las consecuencias a largo plazo, debe existir un gimnasio. Deben planificarse rehabilitaciones adicionales a los niños con tumores cerebrales. Cada centro de nuestro país debería hacer una revisión de sus fortalezas y debilidades con estos estándares a fin de fortalecer la atención digna a los niños con cáncer, siendo necesaria la participación de todo el equipo de salud involucrado y los entes gubernamentales, locales, estatales y nacionales para que esto se manifieste en una mejor calidad de asistencia médica.

ASPECTOS QUIRÚRGICOS DE LOS TUMORES PEDIÁTRICOS DIFUSOS DEL SISTEMA NERVIOS CENTRAL

DR. LEONARDO LUSTGARTEN

VENEZUELA

Los tumores cerebrales en edad pediátrica siguen constituyendo todavía un significativo reto para todos aquellos involucrados en su manejo quirúrgico y médico. La mayoría de tumores infantiles son de origen embrionario y se caracterizan por desarrollarse en las primeras dos décadas de la vida, cursar con un corto período de latencia y localizarse dentro del neuroeje con un crecimiento rápido, agresivo e invasivo. Las diseminaciones, de ocurrir, suelen suceder dentro del neuroeje y sólo en muy raras ocasiones fuera de él. La asociación con carcinógenos ambientales es rara, y en comparación con los

que se presentan en la edad adulta la presentación de metástasis es muy rara. Tienden a ser más quimiosensibles y radiosensibles y presentan mayor tasa de respuesta que los tumores de la edad adulta. La localización más frecuente, excepto en el primer año de vida, es la infratentorial. Los síntomas que se presentan con mayor frecuencia son alteraciones del estado de conciencia, convulsiones, cefalea, vómitos, alteraciones motoras o de la visión. Cuando existen estos síntomas, la sospecha de hipertensión intracraneal (HIC) debe ser corroborada de inmediato. El déficit neurológico

que produzcan estas lesiones va a depender en gran medida de su ubicación específica en el cerebro. La TAC sin y con contraste y la RMN sin y con Gadolinium son los estudios por imágenes de elección en el diagnóstico y seguimiento de los tumores cerebrales. Con frecuencia cada vez mayor, se utiliza la RMN espectroscópica, la cual ayuda con información importante del contenido tumoral y ayuda a determinar el contenido histológico de los tumores. Aún cuando se requiere de bastante experiencia para la correcta interpretación de sus resultados, puede llegar a ser muy útil en los seguimientos de tumores posteriores a tratamientos con quimioterapia y radioterapia para detectar focos activos de enfermedad.

La angiografía, la angioTAC, la tomografía por emisión de positrones (PET), etc., son de uso más específico e infrecuente en la actualidad. Los marcadores biológicos tumorales (α -fetoproteína, gonadotropina coriónica humana β) en el suero y en el líquido cefalorraquídeo (LCR), son de especial importancia en los tumores germinales. Cada vez es más insuficiente quedarse en el estudio histopatológico convencional aunque aporte los grados de agresividad (basados en valorar: la anaplasia, el índice mitótico, la presencia de necrosis y la vascularización). Se hace más necesario realizar marcadores inmunohistoquímicos y conocer las alteraciones genéticas y estructurales del tumor, pues indicarán su pronóstico y respuesta al tratamiento.

El tratamiento inicial y más efectivo de los tumores cerebrales es la cirugía. No solamente se obtiene diagnóstico histopatológico indispensable para decidir futuros tratamientos sino que el debulking y citoreducción oncológica permiten la reducción inmediata de la presión intracraneal así como una descompresión neurológica (con mejoría y recuperación clínica de cualquier déficit previo) y adicionalmente mejora las respuestas a tratamientos adyuvantes con quimioterapia y radioterapia (la cirugía elimina el gran pool de

células hipóxicas o necróticas que son quimio y radio resistentes).

Los tumores del SNC más frecuentes en edad pediátrica son los meduloblastomas, gliomas y ependimomas. Desafortunadamente, el meduloblastoma (perteneciente a la familia de los PNET) es el tumor primario cerebral más común en infancia, es maligno y específico de la fosa craneal posterior. Tiene un patrón histológico que muestra indiferenciación y nodularidad y biológicamente muestran un índice alto de apoptosis. Los gliomas y ependimomas también representan un porcentaje considerable de tumores en este grupo etario, y en localización infratentorial. Son lesiones originadas de tejido cerebral (glia, ependima) y por ello forman parte del contenido de la porción del encéfalo del cual se originan. La importancia de conocer esto radica en que en menor o mayor grado, estas lesiones son indiferenciadas, infiltrativas, van destruyendo tejido funcional circundante en la medida en que van proliferando, lo cual significa que para el momento en que son diagnosticadas, su extensión ya es significativa. Adicionalmente, es un hecho científico conocido desde hace décadas que la extensión e infiltración histológica de estos tumores va más allá de su aparente límite radiológico. Es por ello que han sido un verdadero reto quirúrgico.

Las opciones quirúrgicas disponibles en la actualidad son variadas, desde una mínimamente invasiva biopsia por estereotaxia para obtener diagnóstico hasta las microcirugías más invasivas y radicales que permiten resección total o subtotal de los tumores. Disponemos hoy en día de tecnología intraoperatoria que hace a estas cirugías más seguras y con menor morbilidad, y por ello con posoperatorios menos complicados.

La impresionante mejoría en la calidad de las imágenes en neuroradiología ha sido clave y nos permite disponer de detalles anatómicos del tumor y su geografía regional, lo cual ayuda a planificar abordajes y limitar daños posteriores. Durante los procedimientos quirúrgicos nos

apoyamos en microscopios neuro-quirúrgicos cuya alta sofisticación permiten separar y disecar tejidos de manera más precisa. Una de los grandes avances intraoperatorios es la neuronavegación, herramienta extraordinaria en tiempo real que nos ayuda, entre otras cosas, a determinar límites tumorales, a determinar extensión de las resecciones en plena cirugía, y abordar tumores por rutas de menor riesgo. Asimismo, muchos sistemas de neuronavegación tienen incluidos software de tractografías que realzan vías funcionales neurológicas importantes y su relación con el tumor o el abordaje.

Adicionalmente, en muchos centros se dispone hoy en día de tinciones especiales que se le inyectan al paciente previo a la cirugía de manera de que sean incorporados al tumor y estos poder ser visualizados bajo adaptaciones especiales de los microscopios neuroquirúrgicos. La más utilizada hasta el momento es el ácido 5-aminolevulínico, que se acumula en los tejidos tumorales y le confiere un tono 'fluorescente', y por ello la capacidad al cirujano para diferenciar

entre el tejido sano y el tumoral. La ventaja directa de esto es precisamente determinar en aquellos tumores indiferenciados donde está el límite real del tumor.

El uso de la RMN intra-operatoria, aun cuando solo existe en pocos centros a nivel mundial y ha sido controversial por los altos costos, ha demostrado en múltiples estudios que ofrece beneficios en mejorar resecciones tumorales permitiendo obtener márgenes más agresivos.

Dado que la cirugía que permita la mayor y más segura resección tumoral (ampliando márgenes) es aquella que ofrecerá los mejores beneficios oncológicos a los pacientes, y dada la naturaleza infiltrativa de los tumores cerebrales en general, la tendencia durante las últimas décadas ha sido la de tratar de optimizar la tecnología intraoperatoria con el objetivo fundamental de determinar durante las cirugías los verdaderos límites tumorales ("infiltración tumoral") y poder conseguir así mayores y mejores resecciones tumorales y por ende mejores sobrevivencias para nuestros pacientes.

ASPIRADO CON AGUJA FINA GUIADO POR ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO EN LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL.

DRA. ELYMIR SORAYA GALVIS GARCÍA.

VENEZUELA

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son neoplasias mesenquimatosas más frecuentes del tracto gastrointestinal; que tienen un patrón inmunohistoquímico característico con expresión de el antígeno CD 117 o c-KIT relacionado con la mutación del gen tirosinasa localizado en el cromosoma 4q11-q12 (21 exones) hasta en el 95 %. El consenso general es que todos los GIST tienen potencial maligno. Antiguamente fueron clasificados de acuerdo a la

capa de origen como de músculo liso (leiomioma, leiomioblastoma o leiomiomasarcoma) y neurales (schwannoma)^(1,2). Los GIST representan el 1 % de todas las neoplasias del tubo digestivo y su incidencia es de 10-20 casos / 1 000 000/año y tiene un predominio en hombres (4^a - 6^a década)⁽³⁾. Pueden localizarse en cualquier sitio del tubo digestivo (estómago 60 % -70 % y duodeno 20 %-30 %, colorrecto 5 % y esófago < 5 %, y excepcionalmente en omento, mesenterio

y retroperitoneo⁽⁴⁾ debido a que se originan en células precursoras en el plexo mientérico que se diferencian en las células intersticiales de Cajal⁽⁵⁾. Generalmente son tumores submucosos únicos, aunque pueden tener forma polipoide (serosa) o de masa (mucosa); son bien circunscritos con tamaño que oscila entre milímetros a más de 30 cm⁽²⁾. Histológicamente son tumores epitelioides, spindle cell, y en ocasiones pleomórficos que emergen del estroma /mesénquima. El diagnóstico diferencial es amplio (leiomioma, leiomioma sarcoma, melanoma maligno, schwannoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, desmoide, tumor miofibroblástico inflamatorio, fibroso solitario, carcinoma sarcomatoide, neuroendocrino y angiosarcoma)⁽²⁾. Estos tumores son hallazgos incidentales durante la endoscopia o estudios radiológicos o durante la cirugía. Los síntomas se relacionan con su localización: disfagia en tumores esofágicos o mediastinales, y saciedad precoz o distensión en los gástricos. Pueden causar dolor abdominal intenso u obstrucción cuando tienen un mayor crecimiento o se ulceran provocando hemorragia digestiva. Puede presentar hemorragia, perforación u obstrucción cuando se localiza en el colon. El mayor sitio de metástasis es el hígado y el peritoneo⁽⁶⁾. La tomografía computada (TAC) es el estudio de elección para evaluar masas abdominales (extensión de la lesión primaria y metástasis). El contraste intravenoso usualmente revela una masa sólida hiperdensa, aunque puede ser heterogénea si hay fibrosis, hemorragia, o degeneración. La tomografía con emisión de positrones puede dar información de la actividad metabólica del tumor⁽²⁾. Endoscópicamente son masas subepiteliales del tracto gastrointestinal de diferente tamaño con la mucosa intacta sobre la lesión. Las biopsias endoscópicas generalmente no aportan datos positivos para el diagnóstico. La sensibilidad y especificidad diagnósticas de la endoscopia para distinguir entre una lesión intramural y una compresión extrínseca es de 87 % y 29 %, respectivamente⁽⁷⁾. El ultrasonido

endoscópico (USE) es el método más eficaz para el diagnóstico específico de la lesión subepitelial. El USE es la prueba diagnóstica de elección para medir el tamaño, márgenes, capa de origen y ecotextura de la lesión, y para diferenciar entre lesiones intra y extramurales. Una lesión anecoica es una característica típica de un quiste, una hiperecoica de un tumor de grasa (lipoma o liposarcoma), y una hipoecoica de la 4^a, capa de un leiomioma o de GIST⁽⁸⁾. Sonográficamente el GIST emerge más comunmente de la cuarta capa hipoecoica (muscularis propia) del TGI. Aunque pueden surgir de la 2^a, capa (muscularis mucosa). El tumor es homogéneo de márgenes bien definidos, pudiendo tener necrosis de licuefacción, deposición de tejido conectivo, y degeneración hialina o quística, que pueden cambiar su apariencia. Sin embargo, el diagnóstico definitivo es histológico. Las características ayudan a caracterizar la lesión pero no determinan con absoluta precisión el tipo o el riesgo de malignidad. La correlación de las características sonográficas y la patología final es del 77 % de las lesiones subepiteliales^(9,10). Las características sonográficas no son suficientes para medir el riesgo de malignidad. Se incrementa cuando la lesión es >3 cm o tiene márgenes irregulares. Cuando existen GLR aumentados de tamaño la probabilidad de malignidad es mayor⁽¹¹⁾. No hay gran acuerdo entre expertos del valor pronóstico de otras características como focos ecogénicos, espacios quísticos, forma no oval, ecotextura heterogénea, desarrollo exofítico, o mucosa ulcerada. El aspirado con aguja fina guiado por USE (EUS-FNA) de 22-gauge o trucut de 19-gauge dirigida a la lesión permite tomar muestras de células o tejidos, respectivamente. La determinación de los marcadores inmunohistoquímicos CD-117 y CD34 pueden ser confiables para el diagnóstico⁽⁸⁾. Las tinciones citomorfológicas e inmunohistoquímicas pueden ser evaluadas con el material citológico (células en bloque) y tisular mediante aspirado con aguja fina 22 gauges guiado por USE (EUS-FNA) y biopsia trucut de

19-gauge. La determinación de los marcadores inmunohistoquímicos c-Kit (CD-117), CD34 y actina de músculo liso pueden ser confiables para el diagnóstico. Una tinción positiva para c-Kit es considerada diagnóstica para GIST⁽¹²⁻¹⁴⁾. US-FNA o core biopsia pueden ayudar a establecer el diagnóstico tisular y las características potenciales de riesgo de malignidad. La exactitud diagnóstica de la prueba es de 80 % - 92 %^(15,16).

El tamaño y el índice de mitosis son mediciones que permiten estratificar el riesgo de malignidad. La citología no es suficiente para evaluar el índice de mitosis por lo cual requerimos de tejido para ello. Recientemente, un estudio retrospectivo en 141 tumores submucosos (59,5 % GIST) del estómago reportó que la EUS-FNA (inmunohistoquímica c-kit, CD34, actina, y S-100) fue diagnóstica en 43,3 %, sugestiva en 39 % y no diagnóstica en 17,7 %. Las muestras fueron adecuadas en 83 % y el diagnóstico definitivo se obtuvo en el 48,9 %. La eficacia diagnóstica de EUS-FNA para tumores submucosos gástricos fue 95,6 % (IC95 %, 87,5 % - 99 %) y para el diagnóstico final para diferenciar el potencial de malignidad de 94,2 % (IC95 %, 85,6 % - 98,1 %)⁽¹⁷⁾. Hoda y col., evaluaron retrospectivamente el rendimiento diagnóstico de EUS-FNA en 112 lesiones subepiteliales (estómago 62,5 %, esófago 30,4 %, y duodeno 7,1 %) con características sonográficas sugestivas de GIST. El método fue diagnóstico en 61,6 % y mostró spindle cell neoplasm (“sospechosas”) en 22,3 % para un rendimiento diagnóstico del 83,9 %⁽¹⁸⁾. Seppel y col., reportaron una sensibilidad diagnóstica 78,4 % con EUS-FNA para el diagnóstico de GIST en estómago y este es influenciado por la forma, tamaño, localización y capa de origen⁽¹⁹⁾.

Un estudio retrospectivo evaluaron los marcadores predictores de potencial de malignidad (ulceración de la mucosa, irregularidad, de forma y márgenes, heterogenicidad, manchas hiperecoicas internas, área hipoeoica y anecoica) en GIST gástricos en base a características

sonográficas en 3 grupos de acuerdo a tamaño. La presencia de heterogenicidad (P=0,016) y áreas anecoicas (P=0,003) fueron significativamente mayores en tumores de mayor tamaño. El análisis multivariado mostró que la presencia de áreas hipoeoicas fueron mayormente asociadas al factor (RM 5,38; IC95 % 1,19-24,39; P=0,029) considerando que este puede ser un predictor de crecimiento⁽²⁰⁾. EUS armónico con contraste-elevado (CEH-EUS) puede permitir estimar el potencial de malignidad de GIST. Sakamoto y col., reportaron que con este método los vasos intratumorales pueden ser vistos satisfactoriamente y son predictores de riesgo de malignidad en GIST. La sensibilidad fue de 63 %, especificidad 92 %, y eficacia diagnóstica de 81 %. La sensibilidad diagnóstica comparativa entre la tomografía multidetector con alto contraste, EUS-Doppler y CEH-EUS fue de 31 %, 63 %, y 100 %, respectivamente (P=0,05)⁽²¹⁾.

CONCLUSIONES. Los hallazgos endosonográficos en ocasiones son insuficientes para el diagnóstico diferencial de los tumores del estroma. La sensibilidad y especificidad diagnósticas de USE para distinguir entre una lesión intramural y una compresión extrínseca es de 87 % y 29 %, respectivamente. El EUS-FNA incrementa la sensibilidad diagnóstica y los estudios de inmunohistoquímica permiten diferenciar GIST (Kitc 117 + y CD 34 +) de los leiomiomas (desmina +). Aunque el EUS-FNA es útil para aclarar el diagnóstico en más del 80 % de los casos, pero no para definir malignidad, debido a las significativas variaciones en los rangos de mitosis en GIST. Se ha propuesto que el marcador de actividad mitótica Ki67 puede resolver el problema su sensibilidad y especificidad diagnósticas es del 100 %. Los estudios genéticos permiten diferenciar GIST malignos de benignos. Las mutaciones del exon 11 y del exon 9 y 13 están presentes en el 20 % -71 % y 4 % - 8 %, respectivamente en las lesiones malignas). Los índices de MBI-1 >5 % indican la malignidad con una exactitud del 85,7 %. En

2001, el *Workshop* de GIST consideró que el tamaño y el índice mitótico de las lesiones son los principales criterios para definir el riesgo de malignidad. Para ello se requiere tener muestras adecuadas de tejido por lo que debe considerarse el uso de la aguja trucut en estos tumores.

REFERENCIAS

- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459-465.
- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, NCCN Task Force. NCCN Task Force report: Management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5:S1-29. 2007.
- Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: An analysis of 1 458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:162-168.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;438:1-12.
- Robinson TL, Sircar K, Hewlett BR, Chorneyko K, Riddell RH, Huizinga JD. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34-positive interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*. 2000;156:1157-1163.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000;231:51-58.
- Rösch T, Kapfer B, Will U, Baronius W, Strobel M, Lorenz R, et al. Endoscopic ultrasonography. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: A prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:856-862.
- [No authors list]. Guidelines of American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Role of EUS. *Gastrointest Endosc*. 2007;66:425-434.
- Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2005;15:33-54.
- Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier JP. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut*. 2000;46:88-92.
- Rader AE, Avery A, Wait CL, McGreevey LS, Faigel D, Heinrich MC. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumors using morphology, immuno- cytochemistry, and mutational analysis of c-kit. *Cancer*. 2001;93:269-275.
- Gu M, Ghafari S, Nguyen PT, Lin F. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: Cytomorphologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Diagn Cytopathol*. 2001;25:343-350.
- Levy MJ, Wiersema MJ. EUS-guided Trucut biopsy. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:417-426.
- Hunt GC, Rader AE, Faigel DO. A comparison of EUS features between CD-117 positive GI stromal tumors and CD-117 negative GI spindle cell tumors. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:469-474.
- Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:37-43.
- Mekky MA, Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, Hara K, Nafeh MA, et al. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:913-919.
- Hoda K, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:1218-1223.
- Sepe PS, Moparty B, Pitman MB, Saltzman JR, Brugge WR. EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: Sensitivity and cytologic yield. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:254-261.
- Onishi M, Tominaga K, Sugimori S, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, et al. Internal hypoechoic feature by EUS as a possible predictive marker for the enlargement potential of gastric GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:731-738.
- Sakamoto H, Kitano M, Matsui S, Kamata K, Komaki T, Imai H, et al. Estimation of malignant potential of GI stromal tumors by contrast-enhanced harmonic EUS. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:227-237.

PROCEDIMIENTOS UROLÓGICOS GUIADOS POR IMAGEN

DR. OLIVER SALAMANCA

VENEZUELA

Dentro del gran arsenal de procedimientos guiados por imágenes, en urología podemos definir diagnósticos terapéuticos.

De forma interdisciplinaria, en el Hospital Servicios Oncológicos del IVSS se realizan procedimientos diagnósticos tales como:

1. Biopsia de próstata
2. Biopsia renal.

Terapéuticos con frecuencia: nefrostomías percutáneas.

En cuanto a la importancia y frecuencia: los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en urología son cotidianos. Tener un número exacto y verdadero de los casos diagnosticados de cáncer de próstata en Venezuela es difícil. Tenerlo pronto, aún más difícil. Según los cuadernos epidemiológicos venezolanos para el 2005 el cáncer más frecuente en el hombre fue el cáncer de próstata. Dentro de las cosas que sí tenemos a la mano en esta neoplasia es el diagnóstico realizado mediante las técnicas descritas por Hodge y col., en 1989.

La ecografía trans-rectal para la realización de biopsia de próstata, es precisa, al repetir o seguir la técnica precisa dada por:

1. Paciente a realizar.
2. Ubicación anatómica de material a tomar.
3. Número de muestras a tomar.

CRITERIOS DE UN PACIENTE PARA REALIZACIÓN DE BIOPSIAPROSTÁTICA

1. Pacientes mayores de 40-45 años.
2. Tacto prostático patológico.
3. Antígeno prostático mayor a 4 ng/dL o
4. Antígeno prostático entre 2-4 ng/dL. Con relaciones <14 %

Hodge y col., describen las diferentes zonas anatómicas de la próstata, como zona periférica, zona central, zona transicional, estroma fibro muscular. Anteriormente al desarrollo y universalidad del antígeno prostático y las biopsias se realizaban por detección de un nódulo prostático dirigiendo la biopsia mediante tacto o ecográficamente. Con conocimiento en la frecuencia de aparición de ADC de próstata, la zona periférica a partir de la cual se originan la mayoría de los adenocarcinomas. Tiene un aspecto ecográfico homogéneo, teniendo en cuenta su ubicación se facilita la obtención de seis muestras como mínimo de cada lóbulo prostático con un diagnóstico más preciso. Actualmente siguiendo los criterios de biopsia prostática lo correcto es realizar biopsia de próstata por doble sextante ECO dirigido. En el ejercicio privado durante el año 2011 realicé 38 biopsias de próstata a pacientes entre 58 a 78 años edad. Con antígenos prostáticos entre 2,6 ng/dL y 156 ng/dL.

El número de diagnósticos para cáncer de próstata fue de 22 pacientes para técnica doble sextante, 17 casos con diagnóstico ADC de próstata en ambos lóbulos. El Gleason más frecuente 7=4+3.

El procedimiento realizado incluye

1. Formato informativo para el paciente anterior al día de la biopsia
2. Equipo ecográfico con transductor endocavitario frecuencia 5 a 11 MHz
3. Aplicación de 500 mg amikacina IM
4. Toma de vía endovenosa
5. Colocación paciente en decúbito dorsal izquierdo

6. Sedación EU con midazolán
7. Lubricación rectal con gel
8. Tacto rectal
9. Introducción de transductor
10. Medición de volumen y características de la próstata
11. Aplicación de anestesia local cifercaína 2 % 3 cm³ espacio retro prostático.
12. Toma de muestra con aguja para biopsia 18 G x 25 cm, muestra máxima 2,2 cm longitud, 6 muestras izquierdas y 6 muestras derechas.

RETIRO DE TRANSDUCTOR. La ecografía trans rectal permite ser más específica del tejido a biopsiar y sin duda es el estándar de oro para la realización de biopsia de próstata. Dentro de los procedimientos terapéuticos dirigidos por imagen ecográfica en urología destacan las nefrostomías percutáneas eco dirigidas. En el servicio de urología del Instituto Oncológico Servicios Oncológicos Hospitalarios del IVSS, se realizan semanalmente en promedio 16 cistoscopias a femeninas por cáncer de cuello uterino, con mucha menos frecuencia por cáncer de endometrio o de recto. Son estos los pacientes que con mayor frecuencia presentan por extensión de enfermedad o complicación de tratamiento criterios para realización de nefrostomía percutánea. La nefrostomía percutánea tiene como finalidad mejorar las condiciones de drenaje de orina, recuperar o conservar funcionalismo renal con fines terapéuticos permitir recibir tratamiento de quimioterapia o radioterapia. En algunos casos mejorar las condiciones previas a la cirugía.

¿QUIENES SON CANDIDATOS A NEFROSTOMÍA PERCUTÁNEA DE CARÁCTER ONCOLÓGICO?

- Estenosis extrínseca ureteral que no se logra vencer con cateter doble J.
- Hidronefrosis renal grado II o III.
- Compromiso meatal vesical o ureteral por infiltración de enfermedad.

- Fibrosis retro peritoneal secundaria a tratamiento oncológico.

De manera interdisciplinaria aquellos pacientes identificados a los cuales no se les logra colocar catéteres doble J, son llevados al servicio de ultrasonido para realizar nefrostomías percutáneas eco dirigidas. En el año 2011 se realizaron 36 procedimientos en pacientes entre 22 y 76 años, logrando dejar funcionando de forma terapéutica en 29 casos. El tiempo mínimo de permanencia de la nefrostomía fue de 3 días; el tiempo más largo de una nefrostomía para el año 2011 fue de 7 meses. (Denotando una paciente que mantiene luego de 11 meses una nefrostomía). El número de repeticiones del procedimiento por salida del catéter o por obstrucción del mismo en una paciente es de 4 nefrostomías.

COMPLICACIONES MÁS COMUNES

- Sangrado, 3 pacientes.
- Obstrucción, 4 pacientes.
- Salida espontánea del catéter, 7 pacientes.
- Filtración de orina alrededor del catéter, 1 paciente.

Encontrándose esto dentro de la estadística general reportada

El protocolo que seguimos para realizar el procedimiento es:

Pacientes con posibilidad de recibir tratamiento

Tiempos de coagulabilidad sanguínea dentro de límites normales

Hemoglobina mayor a 8 g/dL.

Condición clínica permita acostarse en decúbito ventral.

Bajo sedación endovenosa con midazolán + analgesia con morfina.

Ecograficamente transductor convex multi frecuencial.

Ubicación de riñón e hidronefrosis y ubicación del lugar más idóneo para la punción, marcación de angulación y medición de distancia de penetración de la aguja.

Asepsia con yodo, povidine, anestesia local.
Incisión de piel con bisturí No 11.

Punción con aguja chiva 21G x 20 cm.

Retiro de guía drenaje de orina.

Pasaje de guía metálica 0,35 mL.

Dilatación de tracto desde 6 Fr a 16 Fr.

Colocación de catéter Malecot 14 Fr.

Fijación de nefrostomía.

REFERENCIAS

1. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound- guided prostate needle biopsies: Results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol.* 2001;166: 856-860.
2. Hodge KK, Mc Neal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989;142:71-75.
3. Ismail M, Gomella LG. Ultrasound and enhanced ultrasound in the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2001;11:471-477.
4. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: Results of a prospective clinical trial. *J Urol.* 2000;163:163-167.
5. Trucchi A, De Nunzio C, Mariani S, Palleschi G, Miano L, Tubaro A. Local anesthesia reduces pain associated with transrectal prostatic biopsy: A prospective randomized study. *Urol Int.* 2005;74:209-213.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA RADIOTERAPIA

DRA. LUISA SUÁREZ

VENEZUELA

La radioterapia es una ciencia médica que utiliza la radiación ionizante (Rayos X o rayos gamma) en el tratamiento de diversos tipos de tumores. La terapia con radiaciones está directamente relacionado con tres descubrimientos que ocurrieron hace más de un siglo, la primera fue el descubrimiento de los rayos X por el físico Wilhelm Röntgen quien experimentando con corrientes eléctricas en el seno de un tubo de rayos catódicos demostró la emisión de un tipo de radiación, que no presentaba ninguna propiedad común con la luz, experimentó por primera vez en 1895 realizando la primera radiografía de los huesos y se hace la esta publicación en la revista *Europea Científica* acompañado de la radiografía de la mano de su esposa, en 1901 se le otorga el primer premio Nobel de Física.

El segundo hecho más importante fue en 1896 cuando Henri Becquerel descubrió casualmente

la radiactividad natural al estudiar los fenómenos de fluorescencia y fosforescencia, utilizaba un cristal que contenía uranio encima de una placa fotográfica envuelta en papel negro que se exponía a la luz solar, la placa fotográfica se revelaba al retirar el papel, hecho que le atribuyó a la fluorescencia, en días siguientes que no hubo luz solar dejó guardado en un cajón la placa envuelta con papel negro y sales de uranio, cuando lo sacó para realizar sus experimentos observó que la placa fotográfica estaba velada, la única explicación a este fenómeno era que las sales de uranio emitían radiación muy penetrante, que es lo que María Curie lo llamó más tarde radioactividad.

El tercer descubrimiento fue realizado por Marie Curie y Pierre Curie, ellos estudiaron el fenómeno que había experimentado Becquerel, demostrando que la radiactividad no era el resultado de una reacción química sino una

propiedad elemental del átomo característico de su núcleo, 1898 descubren el radio y el polonio y mucho más tarde el uranio. Pierre Curie probó el radio en su piel, el resultado fue una quemadura y una herida, pronto fue utilizado para tratar tumores malignos, era el comienzo de las aplicaciones médicas de la radioactividad. Marie Curie y Henri Becquerel se les concede el premio Nobel en 1903 por el descubrimiento de la radiactividad natural.

La calidad de la radiación empleada, dio origen en 1896 a una nueva disciplina: la dosimetría, un estrecho trabajo entre médicos y físicos que permitía garantizar la reproducción de la exposición y la evaluación de la radiación relacionando la dosis y sus efectos, los primeros efectos favorable se obtuvieron en 1905 en algunos pacientes con cáncer de piel y cuello uterino.

La radioterapia entonces se dividirá según la distancia de exposición de la fuente:

- Teleterapia o radiación externa: cobaltoterapia Co60 (rayos gamma) fuente natural y rayos X (aceleradores lineales)
- Braquiterapia (próxima al tumor): intracavitario, intersticial, endoluminal, stents.

El cobalto 60 se utiliza por primera vez en octubre de 1951 y los aceleradores de megavoltaje se introdujeron en la década de 1960.

Los efectos biológicos ocurren cuando la radiación ionizante interacciona con la célula, ya sea en forma directa en la membrana celular alterando su permeabilidad afectando el intercambio de fluidos e incluso la muerte celular, en el núcleo rompe las cadenas de ADN, en simples o dobles rupturas, produciendo alteraciones genéticas en el momento de su división cuando el daño es subletal, o muerte celular cuando el daño es letal, los efectos indirectos de la radiación se aprecian en el citoplasma cuyo principal componente es el agua, ésta al ser ionizada forma radicales libres químicamente inestables, unas formarán

moléculas de agua e hidrógeno inocuas para la supervivencia de la células, otras forman peróxido de hidrógeno (H₂O₂) que producirán alteración de la función celular y en situación más crítica formarán hidronio que le causarán el envenenamiento a la célula.

La respuesta terapéutica de las radiaciones en el cáncer se basan en utilizar la acción diferencial de la misma sobre el tejido sano y el tejido tumoral cuando se utiliza radiación en forma fraccionada, desencadenando una serie de fenómenos que van a modificar la eficiencia de las dosis sucesivas.

El efecto radiobiológico que se obtiene cuando se aplica las radiaciones fraccionadas dependerá de los siguientes factores y son llamados las cinco "R" de la radiobiología:

- Radiosensibilidad: es intrínseca entre las diferentes células y en tejidos normales, determina en gran medida la sobrevida celular al final de la fracción de radiación. El modelo lineal cuadrático describe que la célula muere como consecuencia de que existe un daño letal o irreparable, o sea subletal no logrando su reparación.
- Reparación: se inicia rápidamente y ocurre en lesiones subletales, pueden llegar a repararse completamente entre cada fracción, este fenómeno aparece en los tejidos tumorales y en los sanos que están incluidos en el campo de tratamiento, sin embargo, los tejidos normales bien oxigenados repararán mejor que los tumorales, lo que se traduce finalmente en menos efectos tóxicos sobre el tejido sano que sobre el tumor.
- Redistribución: ocurre dentro del ciclo celular, las células son destruidas cuando la radiación incide durante la fase celular G₂ y M (intervalo 2 y mitosis), quedando en el tejido las más resistentes que ese momento se encontraban en las otras fases del ciclo celular, esto permite la sincronización a las etapas más sensibles del ciclo de forma más o menos uniforme en el momento de la siguiente fracción de radioterapia, se genera un reclutamientos de

las que estaban quiescentes, que han de entrar al ciclo ante la pérdida masiva de celular proliferativas.

- Reoxigenación: se produce al destruirse las células más cercanas a un capilar nutricio, es decir células bien oxigenadas, las células hipóxicas que estaban más lejos del capilar se oxigenan y se vuelven sensibles a medida que pasa cada fracción de radiación, esto no sucede en los tejidos normales, en ello se basa el fraccionamiento.
- Repoblación: finalmente se inicia la repoblación del tejido irradiado por tejido indemne y sano.

La dosis óptima para tratar los diferentes tumores según el modelo lineal cuadrático dependerá de la modificación y optimización de tres parámetros: la dosis total de radiación, intervalo de tiempo entre fracciones y dosis por fracción.

Existen diferentes esquemas de fraccionamiento describiéndose:

- Convencional: 180 -200 cGy/d por cinco días, permite obtener mejor índice terapéutico en la mayoría de los tumores.
- Hiperfraccionamiento: 115-120 cGy/d dos veces por día por 5 días, cada fracción es separada por 6 horas, se describen menos efectos tóxicos tardíos, se mantienen los

niveles de toxicidad aguda en tejidos normales para regímenes mayores de 7000 cGy.

- Fraccionamiento acelerado: se administran dosis convencionales dos veces al día para alcanzar la misma dosis en la mitad de tiempo, aumenta la respuesta tumoral y los efectos agudos y tardíos.
- Hipofraccionamiento: se utilizan dosis mayores a los 300 cGy, 400 cGy, 500 cGy, 800 cGy, este fraccionamiento busca la destrucción rápida de las células tumorales, pero tienen efectos letales sobre los tejidos sanos.

Adicionalmente a los fotones que es lo que se utiliza frecuentemente en la radioterapia, existen otras formas terapéuticas que son los electrones y protones, se diferencian de los fotones por ser partículas cargadas con masa, permitiendo la interacción con la materia obteniéndose efectos radiobiológicos ya nombrados.

La radioterapia y la braquiterapia han avanzado y modernizado sus técnicas al incorporar las imágenes digitalizadas de los tomógrafos obteniéndose resultados en tercera dimensión y cuarta dimensión al adicionar el tiempo en cada una de las etapas de la planificación y realizando la modulación del haz de radiación, permitiendo obtener mayor precisión al planificar y administrar el tratamiento radiante al tejido tumoral, disminuyendo la dosis a los tejidos sanos.

QUÉ NECESITA EL ONCÓLOGO MÉDICO PARA ESTADIFICAR EN EL CÁNCER DE PULMÓN CÉLULAS NO PEQUEÑAS

DRA. ELIZABETH CURCIO

VENEZUELA

Estamos en una nueva era para el cáncer de pulmón células no pequeñas. En estos últimos 5 años, nuevos avances se han determinado en la evaluación del mismo, sobre todo en el campo de la biología molecular y lo que esto implica, tanto el desarrollo de su diagnóstico

como tratamiento; la precisión en la que se ha insistido sigue siendo la de una buena evaluación histológica y por ende para la obtención de la misma, previamente debe ser imprescindible que se cumplan con los requisitos establecidos, tanto los relacionados a la calidad de la toma de

la muestra como al número de las mismas, para poder orientar todo lo que viene a continuación. Luego de haber realizado una historia completa y el examen físico. Un perfil de laboratorio que incluya hematología completa con química sanguínea que incluya pruebas de funcionalismo hepático y renal, fosfatasa alcalina. Una RX de tórax simple en su proyección PA y lateral. Evaluación precisa de tomografías, resonancias magnéticas, gammagrafía ósea, así como en los últimos años TC por emisión de positrones (PET-TC) y lo más importante es que día a día mejoran los métodos diagnósticos y las lecturas

por los especialistas dedicados a esta materia. Un estudio Holandés con 465 pacientes que fueron aleatorizados demostró que el PET-TC podría simplificar en comparación a los estudios convencionales la estadificación siendo igualmente eficaz con costos similares. Otro estudio con 113 pacientes determinó que la ecoendoscopia fue discretamente superior al PET-TC en evaluar adenopatías mediastínicas.

Lo más importante es usar controles preferiblemente, el mismo método para evaluación basal del paciente y esto está a cargo del médico tratante.

MÉTODOS Y TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR EN LA ONCOLOGÍA

DRA. ALIDA HUNG R.

VENEZUELA.

El papel de la biología molecular en la oncología ha sido determinante para el desarrollo de técnicas y métodos que se aplican en el diagnóstico y la terapéutica del cáncer. En los últimos 20 años incluyendo la culminación del Proyecto Genoma Humano el cual permitió descifrar la secuencia completa del genoma humano (3×10^9 pb), e igualmente el gran desarrollo que ha tenido la tecnología del ADN recombinante, han permitido la implementación de métodos novedosos cuya sensibilidad de detección de la patología optimizan el diagnóstico del cáncer. También, todo esto se ha traducido en la aparición de nuevos factores en los pronósticos del estudio de la evolución natural del tumor. Igualmente las predicciones en la previsión de las respuestas a los diferentes antineoplásicos durante la terapia de la enfermedad. Además, la mejor comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la proliferación, ciclo celular, apoptosis, angiogénesis y la diseminación metastásica del tumor, se han utilizado en las

terapias biológicas que nos llevan a concluir que estamos ante una revolución de la oncología.

Asimismo, las terapias específicas en sitios blancos, por ejemplo, receptores de membranas, vías de señalización intracelular, proteínas intracelulares implicadas en la enfermedad. Uno de los cánceres cuyas estrategias diagnósticas y terapéuticas han evolucionado favorablemente es el cáncer de mama, en los años 1970 se detectó la expresión de los receptores hormonales en respuesta a los estrógenos y/o progesterona en las células tumorales, que permitieron indicar la hormonoterapia como tratamiento (tamoxifen). En los años 2000 se encontró un nuevo factor la expresión de HER-2/neu (Receptor 2 del factor de crecimiento epitelial), aproximadamente un 20 % de los cánceres de mama presentan un aumento en la expresión de HER-2 debido a una amplificación génica que ocurre a nivel del cromosoma 17 donde se localiza el gen. Debemos recordar que HER-2 pertenece a un receptor transmembrana cuyo aumento favorece la proliferación celular y

disminuye la apoptosis. La determinación de su aumento va desde un rango de 0 a 3 que se mide utilizando la técnica de inmunohistoquímica la cual se confirma por una técnica de hibridización in situ del tipo FISH (hibridización in situ con fluorescencia), CISH (hibridización in situ con cromógeno) o SISH (hibridización in situ con plata) todas estas técnicas permiten una diferenciación cuantitativa al compararla con un tejido normal. Lo más importante de esto último es el hallazgo de la droga el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea directamente al receptor, y se logra disminuir los efectos del aumento de HER-2 (1). El cáncer colorrectal es el tercer cáncer por orden de incidencia y se han realizado muchos progresos en la comprensión de la biología molecular del cáncer de colon lo que ha permitido una mejor evaluación de los factores de pronósticos y predictivos, entre ellos tenemos uno muy prometedor para la aplicación clínica es el de inestabilidad microsatelital (IM), una alta frecuencia de (IM) aproximadamente 40 % o más del loci (IM) se presenta en el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis. Se han descrito muchas mutaciones en este tipo de cáncer y una de ellas es la de varios genes comprometidos en los mecanismos de reparación del DNA, (MSH2 y MLH1). Constituyéndose en el marcador molecular del tumor, el elevado número de errores en la replicación del ADN y el alto nivel de (IM) el cual consiste en la disminución o aumento de las pequeñas secuencias de ADN. El ADN microsatelital se define como secuencias de 2 a 6 pb repetidas de 50 000 a 100 000 (ejemplo AC/TG) heredables, cuya detección se hace utilizando la técnica de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) y funcionan como marcadores genéticos en el gen. A pesar de que los tumores que son poco diferenciados, el alto nivel de inestabilidad microsatelital es un factor de buen pronóstico asociado igualmente a una mejor supervivencia de estos pacientes (2). Una aplicación clínica como factor de pronóstico, es la debilidad en la inestabilidad microsatelital en algunos pacientes, los cuales responden muy bien a una

quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo (3).

En los últimos años desde 2008 hasta la actualidad, las investigaciones realizadas en la identificación y utilización de biomarcadores no invasivos los microRNA (miRNA) en sangre y en fluidos corporales, han permitido distinguir entre los diferentes tipos de cáncer y además del diagnóstico pueden ser utilizados para predecir entre un buen pronóstico o un pobre pronóstico de la enfermedad. Desde hace una década fueron descubiertos los miRNAs, altamente conservados, de tamaño muy pequeño (18 a 24 bases) que no codifican para proteínas, muy importantes en la estabilidad del mRNA y en la regulación de la expresión genética. Se ha descrito el let 7 miRNA altamente conservado desde *C. elegans* hasta los humanos, ocurre una disminución de su expresión en cáncer de pulmón, colon, ovario y gástrico, como también en leiomioma y melanoma, e igualmente una disminución de la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón. Los miRNA 221 y miRNA 220 están aumentados en tumores tales como ovario, hepatocelular y glioblastomas. Estos miRNAs también denominados "oncomirs" están comprometidos en el desarrollo y progreso del cáncer tales como proliferación, diferenciación y apoptosis.

Cho y col. (4) realizan una revisión de los hallazgos más significativos en la investigación de los miRNAs involucrados en cáncer utilizados en la teragnosis y prognosis, reporta aproximadamente 60 miRNAs para diferentes tipos de cáncer, gástrico, mama, pulmón, pancreático, leucemia (CLL, AML) y colorrectal. En el cáncer colorrectal (CRC) los miR-29a y miR-92a son altamente sensibles y específicos para la detección de CRC. En cuanto al cáncer gástrico se encuentran elevados los miR-21, miR-17-5p, miR-106a y miR-106b al compararlos con controles sanos. Los niveles de estos miRNAs disminuían considerablemente en muestras de sangre de estos enfermos después de la cirugía. En cáncer de pulmón de células no pequeñas

los niveles de cuatro miRNAs (miR-1, miR-30d, miR-486, y miR-499) están asociados con una supervivencia completa de estos pacientes. Se ha detectado utilizando la metodología de Transcripción Reversa y PCR cuantitativa (qRT-PCR) un panel de cuatro miRNAs (miR-21, miR-126, miR-210 y miR486-5p) y se identifican los pacientes en estadio I de cáncer de pulmón comparándolas con controles sanos (4). La tecnología molecular utilizada en los análisis de los miRNAs circulantes comprende desde técnicas para aislar pequeñas cantidades de miRNAs en presencia de altas concentraciones de proteínas en plasma o suero. La cuantificación de los miRNAs debido a su baja abundancia ha llevado a utilizar la técnica de RT-PCR. Así también, se ha utilizado la metodología de microarray basado en los análisis de expresión genética esta metodología tiene la limitante de la necesidad de grandes cantidades de RNA. Los análisis a nivel de secuenciación ADN de la última generación han permitido avanzar muy rápidamente en la determinación de los nuevos miRNAs descritos en la actualidad (5,6).

REFERENCIAS

1. Bauvet F, Awada A, Gil T, Hendlisz A. Consequences therapeutiques des progres de la biologie moleculaire en oncologie. *Bulletin du Cancer*. 2009;96:659-71.
2. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;342:69-77.
3. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM. Tumor Microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:247-257.
4. Cho WC. Circulating microRNAs as minimally invasive biomarkers for cancer thernagnosis and prognosis. *Front Genet*. 2011;2:1-6.
5. Brase JC, Wuttig D, Kuner, R, Sultmann H. Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. *Mol Cancer*. 2010;9:306.
6. Gui J, Tian Y, Wen X, Zhang W, Zhang P, Gao J, et al. Serum microRNA characterization identifies miR-885-5p as potencial marker for detecting liver pathologies. *Clin Sci*. 2011;120:183-193.

REHABILITACIÓN Y CÁNCER MITOS Y REALIDADES

DRA. MÓNICA T. LUCIANI G.

VENEZUELA

Según registros de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente el cáncer es un problema serio de salud pública, porque es una patología que afecta a toda la población, sin distinción de sexo, raza, edad o clase social. Se ha encontrado, que más de 11 millones de personas son diagnosticadas con cáncer cada año y se ha estimado que para el año 2020 esta incidencia puede aumentar hasta 16 millones de personas con cáncer. Igualmente, la mortalidad para el 2008 fue de 7,6 millones de muertes y se calcula que para el 2030 ésta pudiera alcanzar 13,1 millones de

personas fallecidas por dicha patología. También hay que mencionar que más del 70 % de las muertes han sido registradas en países de bajos recursos. Es importante, destacar los factores de riesgo relacionados con cáncer, la mayoría de ellos pudiesen controlarse, modificando hábitos de la vida diaria desfavorables. La OMS, así como, la Sociedad Americana del Cáncer, refiere que hasta el 30 % de las muertes por cáncer son prevenibles. Ejemplos de estos factores de riesgos modificables, tenemos: alto índice de masa corporal (más de 25), disminución de

la ingesta de frutas y vegetales, sedentarismo, hábitos tabáquicos y alcohólicos aumentados, entre otros.

Si se revisa la literatura, antes de la década de los 80, no son muchas las publicaciones que destaquen la importancia de la rehabilitación del paciente oncológico. Es después de dicha fecha, que con la aparición de la quimioterapia y el avance en las otras modalidades del tratamiento oncológico, que aumentó la supervivencia de estos pacientes y empieza a notarse una participación más activa del equipo de rehabilitación. Por ejemplo, en el caso del osteosarcoma en niños, hubo una considerable disminución de la realización de cirugías radicales (amputaciones), aumentando la cantidad de cirugías preservadoras, gracias a la introducción de la quimioterapia neoadyuvante como parte del tratamiento de esta patología, a partir de 1970. Con el avance tecnológico tanto de los medios de diagnóstico y de las diferentes modalidades de tratamiento oncológico, es necesario que el equipo de rehabilitación sea el apoyo del paciente, incluso desde el momento del diagnóstico hasta las etapas terminales. En publicaciones recientes, ya hay evidencia del beneficio en la capacidad funcional del individuo con cáncer que ha recibido rehabilitación.

Durante la realización de mi trabajo especial de investigación para optar por mi título de especialista como médico fisiatra, titulado: "Situación actual de la rehabilitación en los hospitales oncológicos del área metropolitana", en el año 2007, se aplicó un instrumento tipo encuesta, donde uno de los tópicos estudiados fue preguntarle a cada uno de los servicios oncológicos si referían los pacientes a rehabilitación y de hacerlo en que momento lo hacían y con que objetivo. La gran mayoría de los servicios referían a rehabilitación en el momento que ya aparecía la discapacidad o cuando el paciente estaba en estadíos terminales, con el objetivo de restaurar el déficit y brindarle mejor calidad de vida.

El paciente oncológico, debe manejarse integralmente, por lo cual se requiere de la intervención multidisciplinaria del equipo médico a favor del bienestar biopsicosocial del mismo y de esta manera implementar la estrategia terapéutica más precisa. Recientemente, se está tomando en cuenta el papel del médico fisiatra como intermediario entre el equipo oncológico y el resto del personal de rehabilitación (fisioterapia, terapia ocupacional, psicología, trabajo social, consejero vocacional, asistencia espiritual, etc.)

El Dr. J. Herbert Dietz del *Memorial Sloan Ketterin Cancer Center*, NY, en 1974, clasificó la intervención del equipo de rehabilitación en el paciente oncológico en 4 niveles: preventivo (en el momento del diagnóstico para detectar algún tipo de discapacidad previa al inicio del tratamiento y prevenir aparición de nuevas limitaciones), restaurativo (tratar la discapacidad una vez instaurada), mantenimiento o soporte (evitar que una discapacidad irreversible siga progresando, uso de órtesis y prótesis) y paliativo (en estadíos terminales). **¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE LA REHABILITACIÓN ONCOLÓGICA?** Obtener la máxima capacidad funcional física, psicológica, social y vocacional, a pesar de los límites impuestos por la enfermedad y el tratamiento oncológico que esté recibiendo el paciente, ayudando así a mantener o mejorar su calidad de vida. En otras palabras, se encarga de diagnosticar, prevenir y tratar la discapacidad de los pacientes con cáncer". Existen 4 grandes grupos de pacientes oncológicos relacionados directamente con el servicio de rehabilitación: tumores óseos y partes blandas (cirugía preservadora y radical), patología mamaria (linfedema y disfunción de hombro), tumores de cabeza y cuello (retracciones, trastornos de deglución, fonación, cardiopulmonar) y el síndrome de desacondicionamiento del paciente. Es importante destacar que el servicio de medicina física y rehabilitación actúa como equipo de apoyo al equipo médico oncológico. Existen síntomas constitucionales propios de este tipo de pacientes, como: fatiga (70 %-100

%), dolor (28 %-70 %), náuseas, ansiedad y depresión, insomnio, disnea, entre otros. En el caso de la fatiga relacionada con cáncer, se puede ver que los pacientes manifiestan más las molestias ocasionadas por debilidad y fatiga, lo cual pudiera controlarse a corto, mediano y largo plazo a través de un buen programa de rehabilitación individualizado.

Entre los paradigmas relacionados con algunas técnicas de fisioterapia y el beneficio o no de las mismas en el paciente con cáncer, tenemos el uso del calor profundo como el ultrasonido para el manejo de contracturas o retracciones. Anteriormente, estaba contraindicado por el riesgo a vasodilatación y posible proceso metastásico, lo cual ha sido recientemente negado el calor generado por el ultrasonido en los tejidos es mucho menor al que ya recibe el paciente con la radioterapia y no hay reportes en la literatura sobre el riesgo de metástasis con el uso del ultrasonido. Entonces, se ha acordado que no se debe privar de este beneficio al paciente oncológico que lo necesite. De la misma manera ocurre con ciertas manipulaciones y masajes específicos. Es por ello, que es necesario que el personal de rehabilitación esté específicamente entrenado en el manejo del paciente con cáncer, porque como sabemos es una condición especial delicada que hay que manejar con mucho criterio y sobre todo, con un equipo multidisciplinario

para el manejo integral del mismo. Por último, es necesario reforzar el componente espiritual y psicológico a la persona con esta patología, debido a que cuando se presenta el diagnóstico oncológico indistintamente del estadio, por lo general lo primero que piensa ésta es la posibilidad de fallecer. Se ha descrito en la literatura que hay mejor adherencia y respuesta al tratamiento oncológico en personas positivas, con esperanza y ganas de luchar en esta vida. De la misma manera se ven resultados desfavorables en personas ansiosas que caen en depresión. Dicho apoyo espiritual es importante incluso en el proceso de adaptación a la discapacidad, en muchos casos las personas tienen que aprender a vivir con ella y aceptarla. Se trata de enseñar a la persona a vivir con alegría el día a día, con esperanza y darle sentido al sufrimiento, para que la persona se sienta tranquila y en paz interior. Igualmente, hay que incorporar a los familiares y personas del entorno relacionadas con el enfermo, para crear un ambiente de fortaleza y armonía, pudiendo sobrellevar la situación con tranquilidad y menos niveles de estrés. En conclusión, es necesario trabajar juntos tanto el equipo oncológico como el de rehabilitación en el manejo integral de paciente con cáncer para obtener óptimos resultados, estableciendo puentes de comunicación y acción en favor de nuestros pacientes.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN CELULAR EN EL CÁNCER

DRA. CRISTHIAN RODRÍGUEZ

VENEZUELA

Las vías de señalización celular comprenden dos grandes tipos dependiendo de cómo son activadas: aquellas activadas por estímulos externos y aquellas que responden a la información generada dentro de la propia célula en la forma de mensajeros metabólicos⁽¹⁻⁴⁾. Cualquiera que sea el modo, la información

es transformada en interacciones proteína-proteína o en elementos difusibles en el citosol (segundos mensajeros) que, entre otras cosas, pueden indicar a la célula el momento apropiado para su división. Muchas de las proteínas que actualmente están en investigación como posibles blancos terapéuticos para las terapias

cancerosas son proteínas componentes de rutas de señalización celular, dado que, en muchos casos, la acumulación y selección sucesiva de alteraciones genéticas y epigenéticas de estas proteínas son las responsables del desarrollo de células cancerosas. Estas alteraciones pueden conferirle a dichas células varias particularidades: capacidad de proliferar independientemente de señales exógenas de promoción o de inhibición del crecimiento, invasión de otros tejidos (metástasis), promoción de la angiogénesis y evasión de mecanismos que limitan la proliferación celular tales como apoptosis y senescencia replicativa⁽⁵⁻⁸⁾. Las rutas de señalización celular no están aisladas unas de otras sino que están más bien complejamente interconectadas. La integración de estas señales le permite a la célula regular diversos procesos como la síntesis de proteínas y el crecimiento celular, la motilidad, la arquitectura y polaridad celular, la diferenciación y la muerte celular programada⁽⁸⁾. Más aún, la activación de una molécula de señalización puede tener distintas consecuencias dependiendo del contexto celular. El conocimiento preciso de aquellas vías específicamente involucradas en la progresión tumoral constituye por tanto un reto científico-intelectual importante para un abordaje terapéutico efectivo. Entre las rutas vinculadas al cáncer, las más estudiadas son: Src y FAK en la señalización mediada por integrinas: Src y FAK son tirosina-quinasa no receptores que median la señalización de integrinas. Src fue el primer protooncogen descubierto en el genoma de los vertebrados. Investigaciones recientes señalan que la activación y fosforilación de FAK (quinasa de adhesión focal) por Src es un factor determinante en la metástasis dada su importancia en la motilidad y en la invasividad de las células tumorales mediante varios mecanismos. Entre los mecanismos por los que Src promueve la motilidad celular existen aquellos dependientes de FAK que involucran la activación local de las pequeñas GTPasas Ras o Rac, o el reclutamiento de calpaína, mientras

que entre los mecanismos FAK independientes cuentan la fosforilación de la proteína FISH y la desfosforilación de cofilina⁽¹⁻⁸⁾. La Ruta Ras/MAPkinasa: Ras es una proteína de señalización mutacionalmente activada en una significativa fracción de cánceres humanos. Interactúa con múltiples efectores, probablemente más de 20. Uno de ellos es la quinasa serina/treonina Raf, la cual activa la ruta de las MAP kinasas, conocida como la ruta Raf-MEK-ERK⁽⁸⁾. La activación de MAP kinasas, aparte de ejercer por sí misma un efecto mitogénico, puede también tener efectos antiapoptóticos importantes para la supervivencia de las células tumorales⁽²⁾.

La Ruta de PI 3-kinasa: la enzima PI 3-kinasa genera 3'-fosfoinosítidos que reclutan proteínas que contienen dominios de reconocimiento para lípidos (dominios PH o FYVE) hacia la membrana. La ruta PI 3-kinasa regula la proliferación, motilidad y supervivencia celular. PTEN, una fosfatasa que desfosforila 3'-fosfoinosítidos, es un supresor de tumores, y la proteína p110 α , que es la subunidad catalítica de la PI 3-kinasa tipo IA, se encuentra sobreexpresada en cánceres humanos. Además, proteínas blanco de la ruta, como la proteínquinasa Akt (también conocida como proteínquinasa B ó PKB) y el factor de iniciación de la transcripción eIF4E, están también modificados en cultivos de células tumorales. Estas y otras observaciones indican que la ruta de PI 3-kinasa es importante en la tumorigénesis⁽³⁾. La familia de las Rho GTPasas: en las células normales, Rho regula la motilidad y la proliferación celular. Los valores de varios miembros de la familia Rho (Rho, Rac, y Cdc42) están elevados en varios tipos de cáncer, sin embargo, algunos estudios apuntan a mecanismos aguas arriba que regulan la función de Rho^(9,10). Algunas otras rutas de reciente investigación de interés en procesos de tumorigénesis o de resistencia tumoral son: las rutas de las proteínquinasas C nuevas y atípicas en las interacciones célula-matriz extracelular y control de la polaridad celular; las vías asociadas a los receptores de membrana Notch

que contribuyen a la resistencia a la apoptosis en células tumorales; la ruta de la esfingomielina, que dependiendo del contexto puede tener efectos apoptóticos o antiapoptóticos de interés en el control de la progresión tumoral; las vías Wnt y Hedgehog involucradas en procesos de desarrollo y proliferación; la ruta del AMP, que constituye un mensajero metabólico para el control de la proliferación celular y las vías de señalización Redox, que se han encontrado también involucradas en procesos de proliferación y cáncer⁽⁵⁾.

REFERENCIAS

1. Abram CL, Seals DF, Pass I, Salinsky D, Maurer L, Roth TM, et al. The adaptor protein fish associates with members of the ADAMs family and localizes to podosomes of Src-transformed cells. *J Biol Chem.* 2003;278:16844-16851
2. Allan LA, Morrice N, Brady S, Magee G, Pathak S, Clarke PR. Inhibition of caspase-9 through phosphorylation at Thr 125 by ERK MAPK. *Nat Cell Biol.* 2003;5:647-654.
3. Aoki M, Blazek E, Vogt PK. A role of the kinase mTOR in cellular transformation induced by the oncoproteins P3k and Akt. *Proc. Natl Acad Sci.* 2001;98:136-141
4. Avizienyte E, Wyke A, Jones RJ, McLean GW, Westhoff MA, Brunton VG, et al. Src-induced deregulation of E-cadherin in colon cancer cells requires integrin signaling. *Nat Cell Biol.* 2002;4:632-638
5. Berridge MJ. *Cell Signalling Pathways.* En: Module 2. *Cell Signalling Biology.* Portland Press Ltd 2010.p.2.1-2.118.
6. Carragher NO, Westhoff MA, Riley D, Potter DA, Dutt P, Elce JS, et al. v-Src-induced modulation of the calpain-calpastatin proteolytic system regulates transformation. *Mol Cell Biol.* 2002;22:257-269.
7. Hsia DA, Mitra SK, Hauck CR, Streblov DN, Nelson JA, Ilic D, et al. Differential regulation of cell motility and invasion by FAK. *J Cell Biol.* 2003;160:753-767
8. Martin GS. Cell signaling and cancer. Meeting review. *Cell.* 2003;4(3):167-174
9. Sahai E, Marshall CJ. Differing modes of tumour cell invasion have distinct requirements for Rho/ROCK signalling and extracellular proteolysis. *Nat Cell Biol.* 2003;5:711-719.
10. Vial E, Sahai E, Marshall CJ. ERK-MAPK signaling coordinately regulates activity of Rac1 and RhoA for tumor cell motility. *Cancer Cell.* 2003;4:67-79.

UTILIDAD DE LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN ONCOLOGÍA

DR. GUSTAVO CARRERO

VENEZUELA

INTRODUCCIÓN. La espectroscopía por resonancia magnética (ERM) es un examen que permite el estudio del metabolismo tisular in vivo y provee información bioquímica no invasiva de los tejidos^(1,2). La ERM registra las señales de los metabolitos presentes en el tejido cerebral⁽³⁾. Los núcleos atómicos que pueden ser estudiados por la ERM son: ¹H, ³¹P, ¹³C, ¹⁹F y ²³Na. En el tejido cerebral los núcleos de ¹H se encuentran en concentraciones suficientes para ser detectados y estudiados por la ERM⁽⁴⁾ utilizando equipos superconductores

empleados en clínica. La concentración normal de metabolitos es diferente en cada tipo de tejido⁽⁵⁾ y varía de acuerdo a la edad del paciente, en encéfalo principalmente durante los primeros tres años de vida sin embargo, se puede observar hasta los 16 años⁽⁶⁾. Esto refleja la maduración neuronal y el incremento del número de axones, dendritas y sinapsis⁽⁵⁾.

METABOLITOS DE INTERÉS CLÍNICO. El estudio de la ¹H-ERM detecta los siguientes metabolitos

1. Residuos N-acetilados: compuestos principalmente por el N-acetil aspartato (NAA) que es el metabolito más abundante en el espectro normal⁽⁶⁻⁹⁾ y, en menor proporción, por N-acetil aspartato glutamato (NAAG), glutamato y ácido siálico. Se desplazan químicamente a 2,0 ppm. El NAA es un marcador neuronal⁽⁵⁾, que disminuye en casos de daño o pérdida de neuronas^(2,6). La enfermedad de Canavan es la única patología en la que el NAA está aumentado^(5,6).
2. Colina (Cho): compuesto por acetilcolina, glicerolfosfocolina, fosfocolina y fosfatidilcolina. El alza ocurre a 3,2 ppm⁽⁶⁾. Están involucrados en la síntesis o destrucción de la membrana celular⁽⁹⁾, y el incremento de Cho esta vinculado la proliferación celular^(5,6).
3. Creatina (Cr): compuesto por creatina, fosfocreatina y en menor grado, por ácido y-aminobutírico, lisina y glutatión⁽⁶⁾. El alza ocurre a 3,03 ppm, un alza adicional se puede registrar a 3,94 ppm. Las concentraciones de Cr son relativamente constantes y tienden a ser resistentes a los cambios por lo que se utilizan de referencia para cuocientes metabólicos (NAA/Cr, Cho/Cr etc.)^(4,6). La Cr se relaciona con la homeostasis de la bioenergética celular como elemento de reserva de fosfatos de alta energía en el citosol de músculos y neuronas⁽⁵⁾, aumenta en los estados de hipometabolismo y disminuye en el hipermetabolismo^(6,9).
4. Lactato (LA): presenta dos alzas características a 1,32 y a 4,1 ppm, la primera es muy cercana a la línea basal⁽⁴⁾ y la segunda al estar cercana al agua generalmente es suprimida⁽⁶⁾. Normalmente los niveles de LA en el cerebro son bajos⁽⁶⁾, pero pequeñas cantidades pueden ser detectadas en el cerebro de los recién nacidos⁽¹⁰⁾. El LA aumenta en los estados hipóxicos o anóxicos que alteran el metabolismo aeróbico⁽⁹⁾.
5. Mioinositol (mI): el alza ocurre a 3,56 ppm⁽⁶⁾, es un metabolito que al parecer está relacionado con la transducción de señales celulares y es un posible precursor del ácido glucurónico⁽⁹⁾. Su elevación se asocia a gliosis y a astrocitosis reactiva⁽⁵⁾.
6. Glutamato-Glutamina-GABA-Aspartato (Glx): estos metabolitos resuenan juntos y su alza se localiza entre 2,2 y 2,6 ppm con un componente adicional a 3,6 y 3,7 ppm⁽⁵⁾. El glutamato es el aminoácido más abundante en el encéfalo humano. La glutamina se encuentra principalmente en los astrocitos⁽⁵⁾. A nivel encefálico actúan como neurotransmisores y pueden alterarse en patologías metabólicas⁽⁹⁾.
7. Alanina (Ala): su alza se produce a 1,3 y 1,4 ppm por lo que puede ser encubierta por la presencia de LA⁽⁶⁾. En secuencias de tiempo de eco (TE) largo aparece como una onda invertida en relación a la línea de base. Se asocia de manera característica con los meningiomas⁽⁹⁾.
8. Lípidos (LipX): compuestos por ácidos grasos no saturados, su alza se produce a 0,8, 1,2, 1,5 y 6,0 ppm y se observan sólo si se emplean TE cortos⁽⁶⁾. Su presencia es anormal⁽¹⁰⁾, pero pueden aparecer como artefactos por contaminación del tejido adiposo subcutáneo^(6,9).
9. Citrato (Cit): metabolito que indica adecuado funcionamiento del componente glandular prostático, existen poca cantidad en estroma prostático, su alza es a 2,6 ppm. La disminución del pico esta vinculado a cáncer de próstata, mientras que mantiene niveles normales en hiperplasia prostática benigna⁽¹¹⁾.

APLICACIONES CLÍNICAS EN

ONCOLOGÍA.

Las aplicaciones clínicas de la 1H-ERM en el área oncológica radican en aportar información imaginológica adicional, sin invadir al paciente, que permita orientar el diagnóstico diferencial en el análisis de las lesiones ocupantes de espacio en un tejido. Adicionalmente, constituye una herramienta útil en los pacientes oncológicos que han recibido tratamiento para determinar residuo y/o recidiva tumoral. Entre las regiones anatómicas que

han sido estudiadas por 1H-ERM, las de mayor relevancia son el sistema nervioso central, próstata y mama.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. La 1H-ERM tiene muy buena sensibilidad para diferenciar el parénquima encefálico normal de las lesiones neoplásicas⁽⁶⁾, sin embargo, su especificidad para distinguir el grado de malignidad histológica es menor y no ha sido evaluado en grandes series de pacientes. En los gliomas, principalmente en los astrocitomas más agresivos, existe una elevación de la concentración de la Cho, una disminución moderada de la Cr y una disminución significativa del NAA (40 % -70 %)⁽⁶⁾. Este patrón no es específico y ha sido reportado en lesiones no tumorales como en la adrenoleucodistrofia, en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y en la encefalomiélitis. En los adultos la elevación del LA se relaciona con un alto grado de malignidad y se demuestra con frecuencia en los glioblastomas multiformes⁽⁶⁾, en los niños no se ha demostrado esta asociación⁽⁵⁾. La elevación del mI se ha asociado a gliomas de bajo grado. La posibilidad de localizar las zonas con mayores alteraciones bioquímicas y de mayor densidad de células tumorales ha permitido definir con mayor exactitud los límites de la infiltración tumoral, guiar biopsias esterotáxicas y resecciones tumorales selectivas⁽³⁾. Si la biopsia se realiza en el tejido que demuestra un aumento de la Cho sobre dos desviaciones estándar (DE) de los valores normales y una disminución del NAA bajo dos DE de lo normal, el análisis histopatológico demuestra tumor activo en el 100 % de los casos, y si los niveles de Cho son mayores que los del NAA la biopsia es representativa del tumor en el 85 % de los casos. La 1H-ERM se ha empleado para monitorizar la respuesta a la quimioterapia y a la radioterapia, predecir la respuesta al uso de tamoxifeno y detectar recidivas tumorales antes de que se altere la RM⁽⁶⁾.

En la radio-necrosis se detecta una elevación del LA en los pacientes que han recibido cuarenta

o más Gy de radiación encefálica, aunque no se detecten alteraciones en la RM⁽⁶⁾. Se ha descrito un patrón de radio-necrosis caracterizado por la disminución del NAA, de la Cho y de la Cr, y por un aumento del espectro denominado "death peak" localizado entre 0 y 2,0 ppm compuesto por ácidos grasos libres, lactato y aminoácidos⁽⁶⁾.

La utilidad de la 1H-ERM para diferenciar metástasis (MT) de gliomas es limitada. En las MT, a diferencia de los gliomas de alto grado, no existe alteración del espectro en el tejido peritumoral. Los hallazgos son inespecíficos con aumento de la Cho, disminución moderada o severa del NAA y de la Cr^(6,9). Algunas metástasis, principalmente las de carcinomas de pulmón, presentan elevación del LA⁽⁶⁾. La 1H-ERM ha demostrado ser útil en el diagnóstico diferencial entre tumores quísticos y abscesos, estos últimos presentan un espectro típico con alzas de acetato (1,92 ppm), succinato (2,42 ppm), alanina (1,5 ppm), LA (1,37-1,28 ppm), aminoácidos (0,8-1,1 ppm) y lípidos (0,8-1,2 ppm).

En los meningiomas existe un incremento significativo (300 %) de la señal de la Cho, principalmente en los recurrentes. El LA y la alanina pueden elevarse en algunos casos (6). Los meningiomas teóricamente no contienen NAA, pero en los casos atípicos o malignos se puede evidenciar su espectro debiéndose hacer el diagnóstico diferencial con los astrocitomas⁽⁶⁾. En los quistes epidermoides, debido a su baja celularidad, se detecta la presencia única y exclusiva de LA⁽⁹⁾.

PRÓSTATA. La 1H-ERM permite el análisis complementario de la glándula prostática, en aquellos casos donde se demuestran alteraciones morfológicas tales como cicatrices, cambios por hipertrofia prostática benigna, cambios posteriores a biopsia. Particularmente debido a la frecuente coexistencia de estas condiciones⁽¹¹⁾. La 1H-ERM permite detectar los metabolitos característicos de cada tejido, que en el caso de la glándula prostática normal son el citrato (muy abundante por su función de marcador glandular),

la creatina (estable tanto en el tejido glandular normal como en el tumoral), la colina (marcador de recambio de membrana celular, tumoral) y las poliaminas (existentes en el moco secretor)⁽¹²⁾.

La glándula prostática sana, donde se debe incluir de modo parcial la HPB, excreta grandes cantidades de citrato. Las células prostáticas malignas pierden la capacidad de producir citrato y se caracterizan por presentar elevados niveles de colina. Estos cambios metabólicos se pueden detectar en el estudio espectroscópico y aunque la glándula haya sido irradiada⁽¹²⁾. De acuerdo con lo anteriormente mencionado, el patrón metabólico de la glándula prostática tumoral se caracteriza por un descenso del pico de citrato, que puede incluso llegar a desaparecer, y por una elevación del pico de colina. El descenso del pico de citrato también se puede relacionar con el grado de diferenciación tumoral^(11,12).

Los cambios anatómicos inducidos por el tratamiento radiante limitan la utilidad del estudio morfológico prostático convencional porque la próstata irradiada presenta una disminución difusa de la intensidad de señal. En el estudio espectroscópico, la atrofia metabólica completa sugiere ausencia de recidiva. La detección de picos de colina, ya sea respecto a la creatina (si es detectable) o al ruido (si la creatina es indetectable), es el criterio indicativo de recidiva tumoral. El uso de 1H-ERM puede influir en la toma de decisiones en la modalidad terapéutica a seguir en el tratamiento de cáncer de próstata (cirugía, cirugía robótica, radioterapia, braquiterapia, etc). MAMA. La 1H-ERM se ha propuesto como complemento de la RM de mama⁽¹³⁾. En los estudios realizados con aparatos de RM de 1,5 T se han descrito sensibilidades de entre el 70 % y el 100 % y especificidades entre el 67 % y el 100 % de la ERM 1H de mama. El uso de la ERM 1H en la mama se ha realizado de forma predominante con una técnica de vóxel único (SVS), aunque también se ha probado el empleo de la imagen de espectroscopia por RM⁽¹⁴⁾. Un inconveniente es que el tamaño del

vóxel ha sido un factor limitante en la SVS. Se ha comprobado que los vóxeles inferiores a 1 cm³ originan errores importantes en las determinaciones de Cho.

En un grupo de pacientes estudiadas en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC)⁽¹³⁾, la sensibilidad de la 1H-ERM fue del 100 % y la especificidad, del 88 %, unas cifras que se compararon favorablemente con las obtenidas en trabajos precedentes sobre la 1H-ERM de mama. El uso de la ERM 1H como complemento de la RM de mama habría aumentado de forma significativa ($P < 0,01$) el valor predictivo positivo de la biopsia del 35 % al 82 %. En la 1H-ERM se identificó un pico de colina en diversas histologías de origen neoproliferativo. No se detectó señal de colina en el parénquima glandular mamario normal a 1,5 T, con independencia del estado menstrual o la fase del ciclo menstrual. Sin embargo, se ha documentado señal de colina en la mama lactante^(15,16).

En lo que respecta a la quimioterapia neoadyuvante se observó una variación de la Cho después de finalizar el tratamiento, lo que se confirmó con la anatomía patológica⁽¹⁰⁾. En un estudio piloto más reciente realizado con un sistema de 4 T, la 1H-ERM fue capaz de predecir la respuesta clínica en pacientes con un cáncer de mama localmente avanzado en el plazo de 24 h después de recibir la primera dosis de quimioterapia neoadyuvante.

Yeung y col.,⁽¹⁶⁾ describieron la utilidad de la espectroscopia por RM in vivo en la evaluación de los ganglios axilares empleando la colina como marcador de metástasis. Este estudio se llevó a cabo con un imán de 1,5 T y una bobina de superficie para mejorar el cociente señal/ruido. Se detectaron metástasis ganglionares axilares con una sensibilidad del 82 % y una especificidad del 100 %.

La 1H-ERM constituye una herramienta imaginológica funcional no invasiva que permite obtener información adicional en la

evaluación imaginológica de lesiones tumorales, permitiendo mejor diagnóstico diferencial, así como mejor valoración en el seguimiento de pacientes que han sido tratados, para evaluar residuo/recidiva tumoral. Adicionalmente puede proveer información importante para seleccionar el método de tratamiento de forma individualizada.

REFERENCIAS

1. Rudkin T, Arnold D. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *Arch of Neurol.* 1999;56(88):919-926.
2. Perez-Gomez M, Junque C, Mercader JM, Berenguer J. Application of magnetic resonance spectroscopy in the study of brain disease. *Rev Neurol.* 2000;30(2):155-160.
3. Arnold D, Wolinsky JS. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *American Academy of Neurology.* 2002.
4. Cecil KM, Jones BV. Magnetic resonance spectroscopy of the pediatric brain. *Top Magn Reson Imaging.* 2001;12(6):435-452.
5. Castillo M, Kwock L, Mukherji S. Clinical application of proton MR spectroscopy. *AJNR.* 1996;17:1-15.
6. García-Segura JM, Izal E, Viano J. Aplicaciones de la espectroscopía por resonancia en el estudio de la epilepsia. *Rev Neurol Clin.* 2000;1:303-325.
7. Kuzniecky R. Magnetic resonance spectroscopy in focal epilepsy: 31P and 1H Spectroscopy. *American Academy of Neurology.* 2000.
8. Capdeviala-Cirera A, Baquero M, Pujol J. ¿Hacia donde vamos con la neuroimagen? *Rev Neurol.* 2000;31(8):789-796.
9. Castillo M, Smith K, Kwock L. Proton MR spectroscopy in patients with acute temporal lobe seizures. *AJNR.* 2001;22:152-157.
10. Comet J, Vilanova J, Barcelo J. Diagnóstico del cáncer de próstata mediante espectroscopia de resonancia magnética endorectal. *Arch Esp Urol.* 2006;59,10:953-963.
11. Claus F, Hricak H, Hattery H. Pretreatment evaluation of prostate cancer: Role of 1H. MR spectroscopy. *Radiographics.* 2004;24:S167-S180.
12. Bartella L, Morris EA, Dershaw DD, Liberman L, Thakur SB, Moskowitz C, et al. Proton MR spectroscopy with choline peak as malignancy marker improves positive predictive value for breast cancer diagnosis: Preliminary study. *Radiology.* 2006;239(3):686-692.
13. Jacobs MA, Barker PB, Bottomley PA, Bhujwala Z, Bluemke DA. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of human breast cancer: A preliminary study. *J Magn Reson Imaging.* 2004;19(1):68-75.
14. Kvistad KA, Bakken IJ, Gribbestad IS, Ehrnholm B, Lundgren S, Fjøsne HE, et al. Characterization of neoplastic and normal human breast tissues with in vivo 1H-EMR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging.* 1999;10(2):159-164.
15. Jagannathan NR, Kumar M, Seenu V, Coshic O, Dwivedi SN, Julka PK, et al. Evaluation of total choline from in-vivo volume localized proton MR spectroscopy and its response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 2001;84(8):1016-1022.
16. Yeung DKW, Yang WT, Tse GMK. Breast cancer: In vivo proton MR spectroscopy in the characterization of histopathologic subtypes and preliminary observations in axillary node metastases. *Radiology.* 2002;225(1):190-197.

TUMORES EMBRIONARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

DR. FRANCISCO MOTA

VENEZUELA

Los tumores embrionarios del sistema nervioso central comprenden un conjunto de lesiones que comparten, en general, características clínicas, histopatológicas, imaginológicas y pronósticas. Son lesiones altamente agresivas, que comprometen principalmente a niños menores de cinco años, con una pobre sobrevida a pesar del tratamiento agresivo. Esta conferencia dará un resumen de las características más resaltantes de los principales tumores embrionarios del sistema nervioso central (SNC).
Méduloblastoma: tumor embrionario invasivo, de alto grado histológico, localizado en cerebelo. Constituye cerca del 20 % de los tumores primarios malignos del SNC en niños. La mayoría de los casos se presentan en menores de 20 años, con un pico de ocurrencia entre los 5 y 8 años de edad. Son de carácter esporádico, aunque una minoría puede estar relacionada a síndromes hereditarios (síndrome de Turcott, síndrome de Gorlin, etc). Los síntomas y signos clínicos corresponden a una disfunción cerebelar asociado a presión intracraneal elevada. Imaginológicamente se aprecia una lesión tumoral sólida localizada predominantemente en vermis cerebeloso o, en menor frecuencia, en hemisferio cerebelar, de características hipo o isointensa, con reforzamiento difuso moderado, no homogéneo, en la RMN. Las lesiones de características imaginológicas multinodulares son observadas principalmente en lactantes menores, asociada a efecto de masa presente con dilatación ventricular y compresión de tallo encefálico. La presencia de reforzamiento leptomeníngeo difuso se correlaciona con diseminación a través del líquido cefalorraquídeo (LCR). Existen seis variantes histopatológicas de méduloblastoma, a saber: clásico, desmoplásico, con extensa nodularidad, de células grandes, melanótico y médulo-mioblastoma. En general, son lesiones densamente celulares, cuyas células muestran núcleos redondos u ovals, hipercromáticos, con escaso citoplasma y actividad mitótica en cantidad variable. Pueden observarse la presencia de rosetas neuroblásticas

(*Homer-Wright*). Necrosis y proliferación endotelial vascular son hallazgos frecuentes. La anaplasia celular puede variar de leve a severa. Desde el punto de vista inmunohistoquímico y de patología molecular presentan positividad difusa para marcadores neurales, y focal para marcadores gliales. La expresión del p53 se correlaciona muy bien con el grado de anaplasia y una pobre supervivencia. Los marcadores de índice de proliferación son variables, pero frecuentemente se observan elevados. La delección 17p con isocromosoma 17q es la anomalía citogenética más común. La amplificación del cMYC y del nMYC, así como la sobreexpresión del c-erbB2 son decisivos en definir a los pacientes de alto riesgo. El pronóstico depende de varios factores, tanto clínicos como histopatológicos-moleculares, que permiten clasificar a los pacientes en bajo y alto riesgo. Tumor neuroectodérmico primitivo central (supratentorial): tumor embrionario invasivo, de alto grado histológico, de localización extracerebelar, compuesto por células neuroepiteliales indiferenciadas con capacidad de diferenciación divergente: neuronal, astrocitaria, mioide o melanocítica. Es difícil precisar su verdadera ocurrencia debido a una definición poco clara entre los grupos que estudian estos tumores en niños (*Pediatric Oncology Group* y *Children's Cancer Group*). El 80 % de los casos ocurren en menores de 10 años de edad, con una incidencia similar entre hombres y mujeres. Los signos y síntomas clínicos dependen de su localización y la mayoría se asocia con incremento de la presión intracraneana. Imaginológicamente se aprecia una lesión tumoral en hemisferio cerebral, con mayor frecuencia en lóbulo frontal y parietal, sólido, de características hipo o isointensa, con reforzamiento no homogéneo difuso, asociado a un componente quístico, necrótico o de hemorragia intratumoral. Ocasionalmente calcificaciones pueden ser descritas y el reforzamiento leptomeníngeo se relaciona a diseminación a través del LCR. De importancia

capital es el angio-TAC prequirúrgico, pues el tumor presenta grandes vasos nutricios que pueden requerir embolización antes de la cirugía. Histopatológicamente se observa una proliferación de células redondas y pequeñas, hipercromáticas, con escaso citoplasma. La diferenciación hacia neuronas y astrocitos puede estar presente en forma focal, regional o difusa. Puede observarse pigmento melánico intracitoplasmático, indicando una diferenciación melanocítica. Desde el punto de vista de inmunohistoquímica y patología molecular, puede presentar positividad para marcadores neurales y gliales, con un índice de proliferación elevado y alteraciones no concluyentes en el cromosoma 17. La positividad para HMB-45 ha sido vista en casos de diferenciación melanocítica. El pronóstico de los pacientes es pobre, con una alta tasa de recurrencia (incluso después de la resección total) y elevado potencial de extensión leptomeníngea. Se han descrito metástasis de este tipo de tumor a hueso/médula ósea, ganglios linfáticos cervicales, pulmón e hígado. Méduloepitelioma: tumor embrionario altamente agresivo, clásicamente localizado en los hemisferios cerebrales, cuya característica principal es el de remedar histológicamente al tubo neural primitivo. Es un tumor extremadamente raro, el cual se presenta principalmente en lactantes, aunque algunos casos han sido descritos como congénitos. La incidencia por sexo es similar. Los signos y síntomas presentes se encuentran relacionados principalmente a presión intracraneana elevada. Imaginológicamente se aprecia una lesión tumoral sólida localizada en los hemisferios cerebrales, característicamente iso o hipo-intensa, con reforzamiento no homogéneo y difuso. La presencia de quistes y calcificaciones es un hallazgo común. Histopatológicamente se aprecia una proliferación de células neuroepiteliales dispuestas en un patrón tubular, papilar o trabecular, formando estructuras parecidas al tubo neural primitivo, inmersas en "sábanas" de células neuroepiteliales indiferenciadas. Pueden existir zonas de

diferenciación glial, neuronal, ependimaria, mioide e incluso melanocítica. Inmunohistoquímicamente se observa positividad difusa para vimentina, nestina y proteína asociada a microtúbulo, con positividad focal para antígeno de membrana epitelial (EMA) y citoqueratina (CK). La expresión para marcadores gliales y neurales refleja un grado de diferenciación tumoral. Los índices de proliferación celular son elevados. Este tipo de lesión presenta una muy pobre sobrevida, generalmente la muerte ocurre entre los 12 a 24 meses después del diagnóstico, con recurrencia local y extensión leptomeníngea muy frecuente. Epéndimoblastoma: tumor embrionario altamente agresivo, que muestra hallazgos de diferenciación ependimaria. Son lesiones raras y poco documentadas, de alto grado histológico. Se presentan en neonatos y niños menores de tres años, describiéndose casos congénitos. Se describe una incidencia similar entre el sexo masculino y femenino. Los síntomas y signos dependen de la localización de la lesión asociados a los propios observados por incremento de la presión intracraneana. Imaginológicamente se aprecia una lesión tumoral localizada en los hemisferios cerebrales, predominantemente sólida, típicamente asociada con la cavidad ventricular, aunque no siempre es posible precisarla, hipo/iso o hiperintensa con reforzamiento difuso, no homogéneo. El reforzamiento difuso de las leptomeninges es un hallazgo común. Microscópicamente se caracteriza por ser una lesión densamente celular, constituidas por células pequeñas indiferenciadas, con formación de rosetas pseudoestratificadas con luz verdadera (rosetas ependimoblásticas). Presenta positividad para marcadores neurales, con expresión focal para EMA y CK. Los marcadores de índice de proliferación celular son elevados. Citogenéticamente no se ha reportado un patrón consistente. Son lesiones de alto grado de malignidad, con elevada tasas de recurrencia local, extensión leptomeníngea y una pobre sobrevida (menor a 12 meses). Tumor

rabdoide teratoide atípico: tumor embrionario de alto grado histológico, de localización supra e infratentorial. Comprende el 10 % de los tumores malignos en lactantes. La mayoría de los casos se presentan en niños menores de 3 años, con un ligero predominio del sexo femenino sobre el masculino. Los síntomas y signos clínicos dependen de la localización anatómica de la lesión, la mayoría de los casos se observan en el cerebelo y ángulo ponto-cerebeloso, dando como manifestación ataxia troncular/apendicular y parálisis de nervios craneanos, asociado a síntomas de hipertensión endocraneana. La diseminación leptomeníngea es frecuente y puede ser el hallazgo de manifestación inicial en el 35 % de los casos. Imaginológicamente se presenta como una masa sólida supra o infratentorial, clásicamente comprometiendo el ángulo ponto-cerebeloso, iso o hiperintensa, con reforzamiento heterogéneo difuso, siendo común la presencia de áreas quísticas y de necrosis tumoral. El reforzamiento leptomeníngeo difuso es consistente con diseminación al LCR. Histopatológicamente su apariencia es variable y compleja, siendo su característica distintiva la proliferación de células de aspecto rabdoide entremezcladas con células neuroectodérmicas indiferenciadas, en proporción variable. Pueden

observarse células y tejidos dispares tales como células mesenquimáticas fusiformes, material condroide, mixoide, epitelio escamoso o adenomatoso, estructuras papilares, en cordones o neurotubulares. Las áreas de necrosis tumoral, hemorragia reciente y calcificaciones son frecuentes. Inmunohistoquímicamente, las células rabdoideas son positivas para vimentina, EMA, con expresión variable para actina muscular lisa. Expresión focal o regional para CK, PAGF y marcadores neurales y negatividad para desmina. Presentan un alto índice de proliferación celular. La inmunotinción para SMARC1/INI1 es negativa, por lo que las mutaciones que comprometen este gen se encuentran asociadas a un nuevo síndrome autosómico dominante: síndrome de predisposición rabdoide (SPR) con la posibilidad de presentar lesiones asociadas tipo carcinoma de plexos coroides, méduloblastoma y tumores rabdoideas renales y extra renales. El pronóstico es pobre, con un curso clínico agresivo, con alta tasa de recidiva local y diseminación leptomeníngea. Con mucha frecuencia no hay respuesta a los esquemas de radioterapia y quimioterapia, con una sobrevida menor a los dos años después de su diagnóstico.

“CUANDO EL ALMA DUELE” EL IMPACTO DE LA ESPIRITUALIDAD RELIGIOSIDAD Y DOLOR ESPIRITUAL EN LOS SÍNTOMAS, EMOCIONES Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AVANZADAS Y SUS CUIDADORES

DR. MARVIN OMAR DELGADO GUAY

EE.UU

Objetivo: describir el impacto de la espiritualidad, religiosidad y del dolor espiritual en los síntomas físicos, emocionales y calidad de vida en pacientes con enfermedades avanzadas y sus cuidadores. Las creencias espirituales

y religiosas podrían afectar la manera en que los pacientes enfrentan su enfermedad. La espiritualidad podría definirse como "el aspecto de la humanidad que se refiere al modo en que la persona busca y expresa un significado y

propósito de vida, a la misma vez, el modo en que experimenta una conexión con el momento, consigo mismo, con los otros, con la naturaleza y con lo sagrado.

Uno de los principales objetivos del cuidado paliativo es aliviar sufrimiento en pacientes viviendo con enfermedades que amenazan su vida, como el cáncer. El sufrimiento es una construcción biopsicosocial y multidimensional que abarca aspectos físicos, emocionales y dolor espiritual. El concepto de dolor espiritual no ha sido completamente estudiado. Aunque existe mayor necesidad de estudiar a fondo estos conceptos, nuestros previos estudios han demostrado que en pacientes con cáncer avanzado existe una relación entre dolor espiritual, espiritualidad y religiosidad con los síntomas físicos, emocionales, calidad de vida y con la habilidad de enfrentar su enfermedad.

Esto también ha sido estudiado y demostrado en cuidadores de pacientes con enfermedades avanzadas. Es extremadamente importante poder entender estos conceptos para que, como profesionales de la salud, podamos identificar y manejar apropiadamente las necesidades espirituales de nuestros pacientes y sus cuidadores y así mejorar su calidad de vida. Al final de la sesión los profesionales de la salud podrán:

- Describir los conceptos de espiritualidad y religión.
- Describir el concepto de dolor espiritual
- Reconocer e identificar pacientes y cuidadores con dolor espiritual y con sufrimiento psicológico y existencial.
- Describir intervenciones para ayudar pacientes con dolor espiritual y sufrimiento psicológico y existencial.

MODELOS PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO

DR. MARVIN OMAR DELGADO GUAY

EE.UU

Definida como la predicción acerca de un posible futuro resultado de un tratamiento o del curso de la enfermedad, basado en el conocimiento y en la experiencia médica, el pronóstico juega un importante rol en nuestra diaria interacción con pacientes y familias. Muchas personas requieren información acerca de la expectativa de vida para ayudarles a planificar de manera realista su futuro. Además, pronosticar ayuda a pacientes y familias a planificar eventos y aspectos del cuidado de salud, desarrollar conciencia en el proceso de muerte para asistir en el proceso de aceptación emocional, asistir al personal médico con el proceso de toma de decisiones y establecer la elegibilidad de programas de cuidado de salud.

Es una tarea que requiere trabajo de equipo y adecuadas técnicas de comunicación. De esta manera proveemos el mejor servicio clínico y la mejor calidad de vida a nuestros pacientes y sus familias. Servicios de cuidado paliativo pueden ayudar y apoyar al equipo primario en el proceso de pronóstico y control de síntomas.

Al final de la sesión los profesionales de la salud podrán

- Describir el impacto y la importancia del pronóstico en pacientes con cáncer avanzado y sus familias y en los sistemas de salud.
- Describir la importancia de apropiadas técnicas de comunicación entre personal médico y los pacientes y sus familias.

CURSO DE ONCOLOGÍA BÁSICA

DR. JOSÉ FRANCISCO MATA I

VENEZUELA

INTRODUCCIÓN La oncología, término que proviene del griego “onkos”, que significa tumor, es la ciencia que se ocupa del estudio y tratamiento de las neoplasias, especialmente las malignas. Existe una gama de especialidades y subespecialidades que se ocupan del estudio y tratamiento del cáncer. La palabra cáncer en latín deriva del griego karkino, que significa cangrejo, y esto se debe a que las diversas formas de cáncer siempre eran diagnosticadas en su forma localmente avanzada o diseminada.

El cáncer es la segunda causa de muerte en Venezuela, después de las enfermedades cardiovasculares, de allí que sea considerado un problema de salud pública.

Las células que dan origen al cáncer o células neoplásicas, las cuales se multiplican en una forma descontrolada, forman tumores o neoplasias que se caracterizan por la capacidad de invadir tejidos circundantes y diseminarse por vía linfática y/o hemática para dar origen a las metástasis. Cuando las neoplasias malignas son de origen epitelial se denominan carcinomas y las de origen mesenquimal constituyen los sarcomas. Las neoplasias que se originan en el sistema hematopoyético, como los linfomas y las leucemias, así como los tumores del sistema nervioso central, constituyen capítulos apartes.

La etiología del cáncer es multifactorial, existiendo factores genéticos, hereditarios y ambientales o adquiridos. Ejemplo de estos últimos lo constituyen el tabaquismo y la infección por VPH o la hepatitis C, los cuales pueden ser prevenibles, controlables o modificables. La mortalidad por cáncer guarda una relación directa con el estadio en que se diagnostica la enfermedad y en la posibilidad

de brindar un tratamiento adecuado y oportuno. Gran parte de los esfuerzos deben estar dirigidos en la prevención y el diagnóstico precoz. En Venezuela, las primeras causas de muerte por cáncer, son el cáncer de pulmón y de próstata, en el hombre y de cuello uterino y mama en la mujer. En todos ellos, la mortalidad puede ser reducida significativamente con la prevención y el diagnóstico precoz.

En cuanto a los métodos de diagnóstico, existen muchos avances tecnológicos en materia de equipos de imágenes, tales como mamografía digital, tomografía computada, resonancia magnética, CT Pet, entre otros, de muy alta resolución, así como endoscopios cada vez más sofisticados, lo que permite el diagnóstico precoz y preciso de las neoplasias. Toda neoplasia requiere de un diagnóstico histopatológico, el cual debe realizarse mediante la realización de una biopsia, bien sea incisional, cuando se toma un fragmento del tumor, con bisturí o con agujas de corte, o excisional, cuando se extirpa la totalidad del tumor.

En materia de diagnóstico histopatológico, recursos como la microscopía electrónica, la inmunohistoquímica y la biología molecular, han permitido establecer con más precisión la histogénesis de los tumores y sus características moleculares, lo que permite realizar tratamientos antineoplásicos más específicos.

Una vez confirmado el diagnóstico de malignidad y el tipo específico de tumor, es necesario establecer su extensión o estadificarlo, para planificar el tratamiento de acuerdo al mismo. El tratamiento del cáncer debe ser realizado por un equipo especializado y multidisciplinario que debe actuar en forma integrada.

Las armas terapéuticas básicas en oncología, son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. En todas ellas se han logrado grandes avances. En el caso de la cirugía, los procedimientos son cada vez más conservadores. Entre otros se destacan, la conservación de la mama, la preservación de esfínteres en el cáncer de recto y ano, la preservación de los miembros en los sarcomas. Cada vez tienen más cabida los procedimientos mínimamente invasivos, tales como el estudio del ganglio centinela, lo que reduce significativamente el número de disecciones ganglionares extensas, los procedimientos por laparoscopia o toracoscopia y las resecciones endoscópicas, con una considerable reducción de la morbilidad. La

cirugía reconstructiva, permite restablecer la función y muchas veces la estética. Los avances en radioterapia permiten aumentar la dosis de radiaciones al tumor y disminuirla en los tejidos u órganos sanos. La quimioterapia es muy selectiva y últimamente dirigida en forma específica de acuerdo a la biología de los tumores. Existen además, recursos que contribuyen al manejo de los pacientes con cáncer como son, el manejo del dolor, los cuidados paliativos, los aspectos nutricionales y el apoyo psicológico, entre otros, lo que hace que la enfermedad y su tratamiento sean mejor tolerados. En resumen, la oncología actual permite diagnósticos más precoces y precisos y tratamientos personalizados, teniendo como objetivos principales la curación y la calidad de vida.

QUIMIOPREVENCIÓN

DR. ÁLVARO GÓMEZ RODRÍGUEZ.

VENEZUELA

Debido a la alta incidencia de cáncer de mama en la población femenina a nivel mundial, de lo cual no se escapa Venezuela, las estrategias de reducción de riesgo son esenciales.

Es muy importante que antes de establecer cuando, como y con quien comenzar las diferentes estrategias de reducción de este, se tenga el conocimiento de los diferentes factores involucrados modificables o no, que puede tener la población femenina asintomática, así como conocer y saber aplicar las herramientas que existen para calcular el riesgo de presentar cáncer de mama en algún momento de la vida. Dentro de las posibles estrategias contamos con cirugía de reducción de riesgo, la utilización de campañas de pesquisa con imágenes, ejemplo la resonancia magnética, y lo que conocemos como reducción de riesgo farmacológica llamada

quimio prevención⁽¹⁾.

La quimio prevención para algunos autores sigue siendo un término mal empleado y prefieren que hablemos de prevención hormonal para reducción de riesgo de cáncer de mama, independiente de ello, lo que se persigue con la prevención hormonal o quimio prevención, es inhibir el desarrollo de un carcinoma invasor a partir de una lesión in situ, o en su defecto que no se inicie el proceso de carcinogénesis y en algunos casos revertir ese proceso^(1,2). En la revisión que haremos durante el congreso haremos mención a los SERMS, en especial de dos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, los cuales están aprobados por la *Federal Drugs Administration* (FDA) en los EE.UU para indicarlos para la quimio prevención del cáncer de mama: tamoxifeno y raloxifeno^(3,4).

El primero de estos estudios el NSABP-P1, el cual incluyó 13 388 mujeres con alguno de los siguientes factores: mayor de 60 años, mujeres entre los 35 y 59 años con índice de Gail de 1,67 o mayor, y / o historia de neoplasia lobulillar, observándose una reducción del 49% en el riesgo de cáncer de mama invasor, en aquellas mujeres asintomáticas bajo régimen de tamoxifeno al comparar con las que estaban bajo placebo⁽⁵⁾.

Posteriormente, tenemos el estudio NSABP-P2 que incluye 19 747 pacientes, en el cual reporta resultados similares al comparar mujeres que utilizan tamoxifeno o raloxifeno como quimio prevención para el cáncer de mama⁽⁶⁾. En este último estudio sólo se incluyeron mujeres posmenopáusicas con índice de Gail superior a 1,66, excluyéndose mujeres con antecedentes de carcinoma mamario *in situ* o invasor⁽⁶⁾. Como conclusión más importante en el NSABP-P2 el raloxifeno tuvo una efectividad del 75% al comparar con el tamoxifeno, pero con menos eventos de cáncer de endometrio y de tromboembolismo⁽³⁾.

Otros estudios que indican tamoxifeno para prevención hormonal en cáncer de mama, son el ensayo del Royal Marsden en Inglaterra y el estudio italiano de tamoxifeno, en los cuales se observa que no hay reducción del riesgo de cáncer de mama en aquellas pacientes bajo régimen de tamoxifeno^(4,7,8). Hay que mencionar el IBIS I, en aquellas mujeres incluidas en el brazo de tamoxifeno la reducción del riesgo de presentar cáncer de mama se redujo en un 32%⁽⁹⁾. Al revisar al raloxifeno como fármaco en la prevención hormonal del carcinoma de mama, los ensayos que concluyen a favor del uso del mismo son el MORE, estudio desarrollado primero para evaluar su impacto en la osteoporosis, y el estudio CORE, entre ambos estudios la reducción de riesgo es de un 66%^(10,11).

Otros fármacos involucrados en la prevención hormonal del cáncer de mama, pero que no han sido aprobados para su uso por FDA en EE.UU, están los inhibidores de aromatasa, el IBIS

II incluye el anastrozol y más reciente está el ensayo con exemestane, el MP3 en el cual con esta molécula la reducción fue del 65% , en aquellas mujeres que se adhieren al tratamiento, recordemos los efectos colaterales como dolores articulares, síntomas de artritis y calorones son bastante frecuentes⁽¹²⁾.

Como conclusiones la prevención hormonal es un concepto bien atractivo, donde los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos han demostrado ser eficaces pero con un riesgo elevado de efectos colaterales sobre todo en las mujeres posmenopáusicas, en donde los inhibidores de aromatasa quizás jueguen en el futuro un rol importante en la quimio prevención.

REFERENCIAS

1. Wickerham DL. Breast cancer chemoprevention: Progress and controversy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010;19(3):463-473.
2. Sporn MB, Dowsett SA, Mershon J, Bryant HU. Role of raloxifene in breast cancer prevention in postmenopausal women. *Clin Ther*. 2004;26:830-840.
3. Barton MK. Exemestane is effective for the chemoprevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:363-364.
4. Mahoney M, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:347-371.
5. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifeno for the prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1371-1388.
6. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. (STAR)P-2 trial. *JAMA*. 2006;295:2727-2741.
7. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen breast randomized chemoprevention trial. *Lancet*. 1998;35:98-101.

8. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Late results. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:727-737.
9. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, et al. Long term results of tamoxifen prophylaxis or breast cancer 96 month follow up of the randomized IBIS -I trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:272-282.
10. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in post-menopausal women: Results from MORE trial. *JAMA.* 1999; 281:2189-2197.
11. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: Breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1751-1761.
12. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane is effective for the chemoprevention of breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:2381-2391.

CONTROL DEL CICLO CELULAR Y CÁNCER

DR. MIGUEL ÁNGEL ROCAFULL GABALDÓN

VENEZUELA

EL CICLO CELULAR Y SUS REGULADORES

El crecimiento y la división celular involucran una sucesión cronológica de diversos eventos, los cuales se agrupan en fases dispuestas en un orden que se repite constantemente y que, por ende, ha sido denominado “ciclo celular”. Dichas fases ordenadas son: fase G1 → fase S → fase G2 → fase M, reiniciándose el ciclo con una nueva fase G1. La fase G1 corresponde a la fase de crecimiento celular, la fase S a la de replicación de su ADN, la fase G2 es la preparativa para la mitosis y la fase M comprende la mitosis y la división celular (citocinesis). Las tres primeras fases (G1, S y G2) conforman la interfase. La mitosis es la etapa donde los cromosomas son repartidos equitativamente entre las células hijas y se realiza en cuatro sub-etapas ordenadas: Profase → Metafase → Anafase → Telofase, culminando con la citocinesis y reiniciando cada célula hija un nuevo ciclo celular en fase G1. Durante la profase, el ADN es condensado en forma de cromosomas duplicados (cromátidas hermanas), la envoltura nuclear y el aparato de

Golgi son desensamblados, los centrosomas se duplican y dichos duplicados se disponen en polos opuestos de la célula, a partir de los cuales se polimeriza el huso mitótico. Durante la metafase, el huso mitótico es completamente ensamblado, las cromátidas hermanas se le unen a través de sus cinetocoros, quedando alineadas en el plano ecuatorial celular. En la anafase las cromátidas hermanas son separadas, mientras que en la telofase se descondensan los cromosomas, se forman los nuevos núcleos y se reorganizan los centrosomas con sus microtúbulos. Casi simultáneamente se produce la citocinesis. El ciclo celular podría ser considerado como un programa que incluye una serie de comandos ordenados que conllevan a la replicación de la célula. Una vez ejecutado el comando de inicio, el programa se continúa hasta el final. Tres elementos controlan la ejecución de dicho programa: los complejos ciclina/CDK, las enzimas E3 ubiquitina ligasas y una serie de fosfoproteína fosfatasa. Existe un momento

donde la célula, basada en los niveles de factores de crecimiento mitogénicos y las señales anti-mitóticas recibidas (TGF- β), toma la decisión irrevocable de progresar en el ciclo celular y dividirse. Dicho momento ubicado en fase G1-tardía es denominado “punto de restricción” y tiene su fundamento molecular en la proteína asociada al retinoblastoma (Rb). Aquí es donde se ejecuta el comando de inicio del programa de división celular, representado por los factores transcripcionales E2F.

LOS COMPLEJOS CICLINA/CDK DIRIGEN EL CICLO CELULAR: la ejecución de los diversos procesos que conducen a la replicación del ADN y al inicio de la mitosis requiere la fosforilación de enzimas efectoras clave, proceso mediado por unas quinasas que dependen de ciclinas (CDK's), de las cuales existen al menos 4 isoformas en vertebrados: CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6. Como su nombre lo indica, estas quinasas sólo son activas en presencia de un grupo de proteínas denominadas ciclinas. Estas últimas no sólo activan, sino que también definen la especificidad de las CDK's al participar en el reconocimiento de su “proteína blanco”, por lo que se puede hablar de un complejo ciclina/CDK controlador, cuya actividad depende de la concentración de su ciclina. Los niveles de una ciclina en particular son establecidos por el balance entre su síntesis y su degradación activa en un momento dado. Dicha oscilación se repite una y otra vez, cíclicamente, tras divisiones celulares sucesivas, razón por la cual reciben su nombre. Así, las ciclinas están ausentes durante las fases G0 y G1-media, pero alcanzan su nivel máximo en una fase determinada del ciclo, la cual es característica para cada ciclina: las ciclinas tipo D se elevan tras estímulos mitogénicos en la fase G1-tardía, la ciclina E alcanza su pico de concentración en el punto de restricción (transición G1→S), la ciclina A se incrementa y desinhibe justo antes de iniciar la fase S, manteniéndose elevada a lo largo de las fases S y G2, y finalmente, la ciclina B se eleva en la fase G2 y se mantiene

incrementada hasta el final de la anafase, donde cae súbitamente por degradación. Esto indica que existirá un complejo ciclina/CDK predominante en cada fase del ciclo celular, el cual coordinará los eventos propios de dicha fase. Por otra parte, la elevación de las ciclinas D es dependiente de la presencia de estímulos mitogénicos y ausencia de señales anti-mitóticas, mientras que las restantes ciclinas aumentan y disminuyen de concentración a través de procesos automáticos desencadenados por las ciclinas D. Estos procesos irreversibles garantizan que la célula se replique sólo cuando reciba una estimulación adecuada, acorde con las necesidades del organismo, pero que cuando inicie su replicación ésta no se detenga hasta concluir la. Adicionalmente, la actividad de las CDK's requiere obligatoriamente de una “fosforilación activadora” en un residuo de treonina distal (Thr-116), mediada por un conjunto de quinasas activadoras de CDK's (CAK). Por otra parte, la actividad de las CDK's puede ser inhibida por una “fosforilación inactivadora” en un residuo de treonina (Thr-14) o tirosina (Tyr-15) proximales, mediado por la quinasa Wee, así como por la unión de proteínas inactivadoras (CKI). Ambos mecanismos inhibitorios son dominantes sobre cualquier mecanismo activador. Es decir, para que una CDK esté activa debe cumplir con todos los siguientes requisitos: estar unida a su ciclina, tener la fosforilación activadora, carecer de fosforilación inactivadora y no tener ninguna CKI unida.

DEGRADACIÓN PROTEICA DESENCADENADA POR ENZIMAS E3 UBIQUITINA LIGASAS: las E3 ubiquitina ligasas son un grupo de enzimas que unen covalentemente muchas moléculas de ubiquitina (una pequeña proteína) a sus “proteínas blanco”. Seguidamente, las proteínas blanco, marcadas con poli-ubiquitina, son reconocidas y degradadas por un complejo proteolítico denominado Proteasoma 26S. En el ciclo celular existen dos E3 ubiquitina ligasas de gran importancia: el factor promotor de Fase S (SPF)

y el complejo promotor de anafase/ciclosoma (APC/C). SPF no requiere de ningún factor para identificar sus proteínas blanco que son los CKI's que inhiben a los complejos ciclina/CDK de fase S. El único requisito es que dichos CKI's deben estar hiperfosforilados para que SPF pueda reconocerlos y marcarlos para su degradación proteosomal, es por esto que SPF es clave en el inicio de la fase S al desinhibir su complejo ciclina/CDK regulador. Contrariamente, APC/C es un complejo constituido de 11-13 subunidades proteicas que si requiere de una proteína chaperona para identificar su sustrato. Existen dos chaperonas para APC/C: Cdc20 que la dirige contra una proteína denominada securina y Cdh1 que la dirige contra la germinina y las ciclinas A y B, promoviendo el marcaje y degradación proteosomal de todas estas proteínas.

PAPEL DE LAS FOSFOPROTEÍNA FOSFATASAS: existen dos grupos de fosfoproteína fosfatasas claves en el control del ciclo celular: las Cdc25 y la Cdc14. Las fosfatasas tipo Cdc25 son dos: Cdc25A y Cdc25C, las cuales remueven el fosfato inactivador de las CDK's, activándolas. La fosfatasa Cdc25A es la encargada de activar a CDK2 que, junto con las ciclinas E y A, forman los complejos de ciclina/CDK de fase S. Cdc25A representa el freno del ciclo celular cuando hay el daño en el ADN, es inhibida por la vía ATR→Chk1 (activada por los dímeros de timina producidos por la irradiación con luz UV) y por la vía ATM→Chk2 (desencadenada por el daño al ADN por irradiación gamma o cualquier otro agente). La fosfatasa Cdc25C activa a CDK1 que, junto con las ciclinas A y B, forman los complejos ciclina/CDK de fase M. Esta fosfatasa sólo es activa cuando el ADN ha sido totalmente replicado, siendo el freno del ciclo celular en fase S, porque es inhibida (vía ATR→Chk1) cuando existen todavía maquinarias de replicación trabajando, evitando así que se inicie la mitosis prematuramente. Cabe destacar que tras el daño al ADN, ATM y ATR también fosforilan y estabilizan contra degradación proteosomal a la

proteína p53 (degradación marcada por Mdm2), haciendo que p53 pueda inducir a p21, un potente inhibidor de todos los complejos ciclina/CDK, impidiendo la replicación de una célula mutante. No obstante, si el daño es extenso, p53 induce genes pro-apoptóticos como Bax, eliminando la célula gravemente dañada. La otra fosfatasa, Cdc14, es la encargada de desfosforilar a todas las proteínas fosforiladas por los complejos ciclina/CDKs, retornando a la célula a su condición interfásica. Esta fosfatasa es secuestrada por el nucléolo y sólo es liberada en la anafase tardía tras la disyunción cromosomal.

LOS FACTORES TRANSCRIPCIONALES E2F Y LA PROTEÍNA RB CONSTITUYEN LA BASE MOLECULAR DEL PUNTO DE RESTRICCIÓN: cuando están libres, los factores transcripcionales E2F reconocen el promotor de diferentes genes indispensables para el avance a través del ciclo celular, a los cuales inducen en forma dosis-dependiente. A concentraciones moderadas los E2F inducen: enzimas relacionadas con la replicación del ADN (proteínas SSB tales como RPA, ADN ligasa y diversas sub-unidades de la ADN polimerasa), enzimas relacionadas con la síntesis de los sustratos de la ADN polimerasa: los desoxirribonucleósidos trifosfatos (timidilato sintasa y ribonucleótido reductasa), los componentes del complejo ciclina-CDK de fase G1-tardía (ciclina E y CDK2) y, además, los E2F se autoinducen. Cuando se incrementa al máximo su concentración, los E2F inducen adicionalmente a la CDK1 y a las ciclinas A y B, de modo que inducen los restantes complejos ciclinas/CDK. Por el contrario en fases G0 o G1, cuando los E2F se encuentran unidos con la proteína Rb, éstos se comportan como represores transcripcionales, pues atraen histonas desacetilasas e histonas metiltransferasas que promueven la compactación del ADN a nivel de sus genes blancos, haciéndolos inaccesibles para la maquinaria transcripcional. En el punto de restricción, la fosforilación de Rb por los complejos ciclina/CDK provoca la disociación

de los E2F, transformándolos de represores a inductores genéticos.

MECANISMO SECUENCIAL DE CONTROL DEL CICLO CELULAR. CRECIMIENTO CELULAR DURANTE LA FASE G0 O G1-TEMPRANA: las células en fase G1 es donde crecen y deciden su destino. Pueden proseguir con el ciclo celular para multiplicarse o salir a una fase G0 para permanecer quiescentes y, eventualmente, diferenciarse. Las células en fases G0 o G1-temprana no expresan CDK's, ni tampoco ciclinas D y E. Tanto las ciclinas A y B como la germinina (proteína que secuestra y mantiene inactivos los factores de inicio de replicación) son transcritas y traducidas continuamente, pero el complejo APC/C-Cdh1 las marca para degradación. Adicionalmente, la fosfatasa Cdc14 está activa desde la telofase previa y durante la fase G1-temprana, hasta que poco a poco sea secuestrada en el nucléolo y mantenida inactiva a partir de la fase G1-media. De este modo, al comienzo del ciclo celular no existen complejos ciclina-CDK que fosforilen a ciertas proteínas clave, tales como: la proteína asociada al retinoblastoma (Rb), los factores de inicio de replicación (FIR, tales como: cdc6, cdt1 y helicasa MCM) y las proteínas efectoras mitóticas (PEM: condensinas, histona H1, cohesinas, lamininas, nucleoporinas, proteínas integrales de envoltura nuclear y de Golgi, proteínas organizadoras de microtúbulos y proteínas cinetocóricas), pero si existirá la fosfatasa Cdc14 encargada de desfosforilarlas. Al estar Rb desfosforilada, ésta se unirá a los factores transcripcionales E2F, reprimiendo los genes necesarios para avanzar en el ciclo celular. Por otra parte, la degradación de germinina y el estado desfosforilado de los FIR permiten que estos últimos se unan a los complejos de origen de replicación del ADN (ORC), formando los complejos pre-iniciadores que estarán a la espera de la señal para iniciar la copia del material genético. Bajo estas condiciones, la célula todavía no podrá replicar su ADN ni entrar en mitosis, simplemente crecerá y acumulará

orgánulos y macromoléculas (ARN y proteínas) que serán distribuidos entre sus células hijas tras la siguiente división celular.

SUPERACIÓN DEL PUNTO DE ARRANQUE DEL CICLO CELULAR EN FASE G1-TARDÍA: durante la fase G1-media y tras la estimulación de la célula con factores de crecimiento (vía RTK→Ras→ERK) resultan inducidos los genes de respuesta rápida c-fos y c-jun. Estos codifican para factores transcripcionales que a su vez inducirán genes de respuesta retardada, tales como los que codifican para ciclinas D (D1, D2 y D3), CDK4 y CDK6. El ARN mensajero de ciclina D1 tiene dos marcos abiertos de lectura (ORF's), es decir dos posible formas de ser traducido. El primer ORF no codifica para ciclina D, pero es preferencialmente reconocido por los factores de inicio de traducción. Contrariamente el segundo ORF, que si codifica para ciclina D, sólo es reconocido por los factores de inicio de traducción cuando éstos se encuentran en elevadas concentraciones. Si los niveles de factores de crecimiento son óptimos, se activa la síntesis de factores de inicio de traducción a través de la vía RTK→PI3K→Akt→TOR. Esto permite que el ARN mensajero de la ciclina D sea traducido en su segundo ORF y esta proteína pueda ser sintetizada por los ribosomas. A pesar de su corta vida media, las ciclinas D comienzan a acumularse y empiezan a formar complejos con CDK4 y CDK6, recientemente inducidos. Estos complejos ciclina/CDK de fase G1-media fosforilan a Rb y provoca que esta proteína se separe intermitentemente de los E2F. Cuando están libres, los E2F inducen:

1. Enzimas relacionadas con la replicación del ADN.
2. Enzimas relacionadas con la síntesis de desoxirribonucleósidos trifosfatos.
3. Los componentes del complejo ciclina-CDK de fase G1-tardía (ciclina E y CDK2).

También los E2F se inducen a sí mismos, estableciéndose una retroalimentación positiva que tarde o temprano llevará a que el proceso escape transitoriamente de control. Si no hay daño en el ADN, la

fosfatasa Cdc25A estará activa y eliminará el fosfato inhibidor de CDK2, desinhibiendo a los complejos ciclina/CDK de fases G1-tardía y S. El complejo ciclina/CDK de fase G1-tardía (ciclina E/CDK2) fosforila e inactiva a Cdh1, haciendo que ésta se separe de APC/C. Entonces APC/C ya no puede marcar para degradación a las ciclinas A y B, ni tampoco a la germinina, por lo tanto, los niveles de estas proteínas se incrementarán paulatinamente. El complejo ciclina/CDK de fase G1-tardía también hiperfosforilará a Rb y provocará que ésta se separe definitivamente de los E2F, que se auto-inducirán hasta alcanzar niveles máximos. De esta forma, los E2F se elevan tanto que inducen los genes codificantes de CDK1 y de las ciclinas A y B que ya no serán degradadas, alcanzando su pico en las fases G2 y M, respectivamente. Así se forma el complejo ciclina/CDK de fase S (ciclina A/CDK2) que se mantendrá transitoriamente reprimido por varios CKI's (p21, p27 y p57), permitiendo que dicho complejo se acumule en un estado rápidamente activable. Cabe destacar que la hiperfosforilación de Rb será mantenida por todos los complejos ciclina/CDK hasta que la fosfatasa Cdc14 vuelva a activarse en la anafase tardía. La hiperfosforilación de Rb, con la subsecuente desregulación de los E2F, es considerada como el requisito necesario para superar el punto de restricción del ciclo celular en la fase G1-tardía.

INICIO DE LA REPLICACIÓN DEL ADN, ENTRADA A LA FASE S: el complejo ciclina/CDK de fase G1-tardía también hiperfosforila progresivamente a los CKI's, hasta un nivel en el cual éstos pueden ser reconocidos por SPF. De este modo, los CKI's son marcados por SPF para degradación proteosomal. Como resultado, el complejo ciclina/CDK de fase S resulta abruptamente desinhibido, pudiendo fosforilar y activar a todos los FIR unidos en los complejos pre-iniciadores. Cuando los FIR son fosforilados, se activa el replisoma y comienza la duplicación del ADN. Entonces, los ORC y los FIR se separan transitoriamente de cada origen de replicación pre-existent, estos últimos son duplicados y,

seguidamente, sólo los ORC se unirán a cada origen de replicación recién formado. Por el contrario, los FIR en estado fosforilado no pueden volver a unirse a los orígenes de replicación, sino que más bien son secuestrados e inactivados por la germinina. De esta manera, los FIR no podrán volver a iniciar una replicación hasta que sean desfosforilados por la fosfatasa Cdc14 y la germinina sea degradada tras la anafase tardía. Esto garantiza que el ADN sólo puede ser replicado una vez en cada ciclo celular.

TRANSICIÓN DE FASE G2 A FASE M Y PROGRESO HASTA LA METAFASE: a medida que suben los niveles de las ciclinas A y B (que han sido inducidas y no son degradadas), así como de CDK1 (que también es inducido), se forman complejos ciclina A/CDK1 y ciclina B/CDK1 (complejos ciclina/CDK mitóticos), los cuales son mantenidos reprimidos por la fosforilación inactivadora de CDK1 a través de la proteína quinasa Wee. Si el ADN está indemne y ha sido replicado completamente, la fosfatasa Cdc25C resultará activa y eliminará el fosfato inhibidor de CDK1, activando así a los complejos ciclina/CDK mitóticos. Estos complejos fosforilarán a diversas proteínas efectoras mitóticas, tales como: 1. Condensinas e histona H1 que promoverán la condensación de la cromatina en forma de cromosomas, 2. Cohesinas que mantendrán juntas las cromátidas hermanas. 3. Lamininas A, B y C que disgregarán la lámina nuclear. 4. Nucleoporinas que desensamblarán el complejo del poro nuclear. 5. Proteínas integrales de envoltura nuclear y aparato de Golgi que retraerán estos orgánulos dentro del RER. 6. Proteínas organizadoras de los microtúbulos del huso mitótico que promoverán la formación de este último. 7. Proteínas cinetocóricas que ensamblarán los cinetocoros en cada centrómero. De este modo, se formarán los cromosomas, se desintegrará la envoltura nuclear, se formará el huso mitótico y las cromátidas hermanas se alinearán en el plano ecuatorial celular, uniendo cada cinetocoro a un microtúbulo procedente del polo opuesto. Se ha alcanzado la metafase.

INICIO DE LA ANAFASE: en la metafase, las cromátidas hermanas alineadas en el plano ecuatorial son propulsadas hacia polos opuestos por la maquinaria del cinetocoro (kinesinas), pero un anillo proteico de cohesina las mantiene unidas a nivel centromérico. Dicho anillo es cerrado por otra proteína: la kleisina. Cuando los dos cinetocoros de cada par de cromátidas hermanas contacta con microtúbulos de centrosomas opuestos y no quedan cinetocoros libres, se libera de su inhibición a la proteína chaperona Cdc20. Esta se une a APC/C y la dirige contra una proteína inhibidora de separasa denominada securina, la cual será degradada. Así la separasa resulta desinhibida y puede degradar a la kleisina, abriendo el anillo de cohesina que mantenía juntas a las cromátidas hermanas. Por lo tanto, las cromátidas hermanas se separan y migran hacia polos opuestos, iniciando la anafase. Este mecanismo garantiza la adecuada disyunción cromosómica, pues no se inicia la separación de las cromátidas hermanas hasta tanto no estén todas unidas al huso mitótico.

SALIDA DE LA ANAFASE E INICIO DE LA TELOFASE Y LA CITOCINESIS: al llegar las cromátidas a los polos opuestos, la fosfatasa Cdc14 es liberada. Esta fosfatasa desfosforila a Cdh1, activándola. A su vez, Cdh1 se une y activa a APC/C, dirigiéndola contra la germinina y las ciclinas A y B, promoviendo el marcaje y degradación de estas proteínas. Así, resultan inactivados todos los complejos ciclina/CDK mitóticos que ya no podrán mantener fosforilados a las proteínas efectoras de mitosis. Más aún, estas proteínas serán desfosforiladas por la fosfatasa Cdc14. De este modo, todas las proteínas efectoras de mitosis retornarán a su estado interfásico y, con ellas, todas las estructuras celulares afectadas. Así, la cromatina es descondensada, la lámina y la envoltura nucleares son reconstruidas, el Golgi es reformado y el centrosoma con sus microtúbulos son reorganizados. Simultáneamente y por razones desconocidas, en el plano ecuatorial se forma un anillo de actina que se contrae y termina

por dividir la célula en dos (citocinesis). Los FIR desfosforilados por Cdc14 quedan libres de germinina y se ensamblan con los ORC en complejos pre-iniciadores, listos para un nuevo ciclo replicativo del ADN. Finalmente, la fosfatasa Cdc14 es progresivamente secuestrada por el nucléolo y la célula retorna a la fase G1, lista para comenzar otro ciclo celular.

EL CICLO CELULAR ESCAPA DE CONTROL DURANTE LA ONCOGÉNESIS. ACTIVACIÓN DE ONCOGENES PROMUEVE LA PROLIFERACIÓN CELULAR DESCONTROLADA: diferentes tipos de oncogenes pueden desencadenar la sobre-expresión de las ciclinas D o bloquear las señales inhibitorias mediadas por el receptor TGF- β y ejecutadas por los CKI's p15, p16 y p21, haciendo que sea más fácil superar el punto de restricción y promoviendo una proliferación celular descontrolada. Esto lo logran a través de la expresión de oncoproteínas que actúan como:

1. Factores de crecimiento autocrinos (oncogenes tipo I como eritropoyetina).
2. Receptores auto-activables (oncogenes tipo II como Neu y ErbB).
3. Transductores intracelulares no-inactivables (oncogenes tipo III como ras y src).
4. Factores transcripcionales perennemente activos (oncogenes tipo IV como fos, jun y myc).
5. Como ciclinas propiamente (oncogenes tipo V productores de ciclinas D y E). El oncogén c-myc también puede bloquear la vía antimitótica de TGF- β .

INACTIVACIÓN DE GENES SUPRESORES TUMORALES DESENCADENA UNA PROLIFERACIÓN ACCELERADA CON UNA ELEVADA TASA DE MUTACIONES: el ciclo celular se encuentra controlado por una serie de genes supresores tumorales que actúan como freno, impidiendo que el ADN defectuoso sea replicado y garantizando que dicha replicación sea completa y el reparto del material genético entre células hijas sea equitativo. Fallas en los sistemas sensores del daño al ADN o de la replicación incompleta

conducen a la herencia de mutaciones y a la inestabilidad del genoma, acelerando el proceso de oncogénesis. Numerosos genes supresores tumorales que participan en el control del ciclo celular son responsables del desarrollo del cáncer, entre ellos se destacan: Rb, ATM, ATR, Chk1, Chk2, p53, p15, p16 y p21.

REFERENCIAS

- Bell SP, Dutta A. DNA replication in eukaryotic cells. *Annu Rev Biochem.* 2002;71:333-374.
- Canavese M, Santo L, Raje N. Cyclin dependent kinases in cancer: Potential for therapeutic intervention. *Cancer Biol Ther.* 2012;13(7):451-457.
- Diffley JF. Regulation of early events in chromosome replication. *Curr Biol.* 2004;14(18):R778-R786.
- Gabrielli B, Brooks K, Pavey S. Defective cell cycle checkpoints as targets for anti-cancer therapies. *Front Pharmacol.* 2012;3:9.
- Henley SA, Dick FA. The retinoblastoma family of proteins and their regulatory functions in the mammalian cell division cycle. *Cell Div.* 2012;7(1):1-14.
- Kastan MB, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature.* 2004;432(7015):316-323.
- Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, et al. Regulating the eukaryotic cell cycle. En: Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P, editores. *Molecular Cell Biology.* 6a edición. New York, NY: H. Freeman and Company; 2008.p.947-904.
- Nakayama KI, Nakayama K. Regulation of the cell cycle by SCF-type ubiquitin ligases. *Semin Cell Dev Biol.* 2005;16(3):323-333.
- Nigg EA. Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2(1):21-32.
- Nurse P. Cyclin dependent kinases and cell cycle control (Nobel lecture). *Chembiochem.* 2002;3(7):596-603.
- Peters JM. The anaphase promoting complex/cyclosome: A machine designed to destroy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(9):644-656.
- Reed SI. The ubiquitin-proteasome pathway in cell cycle control. *Results Probl Cell Differ.* 2006;42:147-181.
- Stegmeier F, Amon A. Closing mitosis: The functions of the Cdc14 phosphatase and its regulation. *Annu Rev Genet.* 2004;38:203-232.
- Visintin C, Tomson BN, Rahal R, Paulson J, Cohen M, Taunton J, et al. APC/C-Cdh1-mediated degradation of the Polo kinase Cdc5 promotes the return of Cdc14 into the nucleolus. *Genes Dev.* 2008;22(1):79-90.
- Weinberg RA. pRb and Control of the Cell Cycle Clock. En: Weinberg RA, editor. *The Biology of Cancer.* 6a edición. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2007.p.255-306.

EL CÁNCER COMO PROCESO MICROEVOLUTIVO

DR. MIGUEL ÁNGEL ROCAFULL GABALDÓN

VENEZUELA

ORIGEN MONOCLONAL DEL CÁNCER

El cáncer es desencadenado por la transformación neoplásica de una célula proliferante. Esta transformación neoplásica es producida por cambios aleatorios en la secuencia del ADN (mutaciones) o en las modificaciones epigenéticas asociadas a este que afectan su expresión (epimutaciones), ambos procesos

generados por agentes físicos, químicos y/o biológicos, los cuales conducen al descontrol de su ciclo celular. Es ampliamente aceptado que el cáncer se origina principalmente a través de la expansión clonal de una única célula proliferante que ha sido neoplásicamente transformada, la cual se replicará a un ritmo más acelerado de lo habitual, generando una población celular

anárquica. Obviamente, las células somáticas que se replican activamente serán más propensas a sufrir la transformación neoplásica que aquellas células que no lo hacen, resultando implicadas principalmente tanto las células madres como las células progenitoras del organismo.

Las células madres de nuestro organismo son un grupo de células no-diferenciadas, inmortales y que se replican constantemente, a partir de las cuales se engendran los diferentes tipos celulares de un tejido determinado. Las células madres expresan la telomerasa, una enzima que mantiene largos los telómeros cromosómicos tras sucesivos ciclos replicativos, garantizando que la célula pueda continuar replicándose de manera indefinida. A través de procesos de diferenciación, las células madres generan células comprometidas con una estirpe celular particular, denominadas células progenitoras, las cuales cuentan con una capacidad replicativa más limitada, pues expresan menos la telomerasa. A su vez, las células progenitoras se diferencian en células maduras, con escasa o nula capacidad proliferativa, dado que tras repeticiones sucesivas acortan sus telómeros hasta un tamaño tan crítico que produce el bloqueo de su ciclo celular en fase G₀, fenómeno denominado senescencia replicativa. El número de células madres es mantenido constante, gracias a su dependencia de contacto con unas células nodrizas presentes en su nicho. Pareciera que cuando una célula madre se divide mitóticamente, una de las dos células hijas mantiene el contacto con las células nodrizas y continúa comportándose como célula madre, mientras que la otra célula hija pierde ese contacto y se ve obligada a transformarse en célula progenitora. Aquí surge la paradoja de si una célula madre es transformada neoplásicamente, cómo hace para proliferar de manera ilimitada, dado que dependen del contacto con las células nodrizas cuya cantidad es limitada. Existen varias posibilidades: 1. Que la célula madre transformada estimule la proliferación de sus células nodrizas a un ritmo similar. 2. Que adopte otras células como células nodrizas (hecho que

ocurre con la invasión y la metástasis). 3. Que se haga independiente de células nodrizas. También las células progenitoras, con suficiente capacidad replicativa, pudieran ser capaces de engendrar cáncer, con la ventaja de que no requieren de células nodrizas. Independientemente de cual sea su origen, las células neoplásicas de las cuales deriva el tumor son denominadas células madres tumorales. Estas células representan apenas un 5 % -10 % de la masa tumoral total, conformada tanto por parénquima como por estroma en cantidades variables. Es decir que una población muy reducida de las células presentes en un tumor son capaces de reproducirlo y mantenerlo en continuo crecimiento.

Contrario a lo que producen en las células somáticas, las mutaciones en las células germinales no suelen generar cáncer y sólo son transmitidas, a través de los gametos, a la descendencia de la persona afectada, manifestándose como alguna enfermedad congénita o como susceptibilidad heredable para sufrir de algún tipo de cáncer.

EL CÁNCER COMO PROCESO MICROEVOLUTIVO EN MÚLTIPLES PASOS

El cáncer puede ser considerado como un proceso microevolutivo que implica la expansión clonal de una célula neoplásicamente transformada que es seleccionada positivamente por su entorno, en el interior del organismo al cual ésta pertenece. Alteraciones en los sistemas que controlan el ciclo celular, permiten que la célula neoplásica supere con más facilidad el punto de restricción ubicado en la fase G₁-tardía y que, por ende, tengan ciclos celulares más cortos y frecuentes. Este proceso conlleva a una proliferación celular descontrolada que no está coordinada con el tejido de origen, dejando de ser inhibida por señales anti-mitóticas desencadenadas por el contacto célula-célula o por la elevada densidad celular. Progresivamente su crecimiento y reproducción se tornan independientes de los factores de crecimiento y

de la adhesión a la matriz extracelular, lo cual favorece su emigración del nicho tisular de origen. La alteración del ciclo celular también ocasiona que la célula no pueda salir a una fase G0, donde eventualmente pudiera diferenciarse de un modo definitivo, por lo que su descendencia perderá progresivamente la capacidad de madurar terminalmente. Esto genera una población de células anárquicas y disfuncionales, que se alimentan del hospedador sin cumplir función alguna y más bien entorpecen el normal desempeño del resto de las células. Todo este proceso de expansión clonal es desencadenado por mutaciones y/o epimutaciones, los cuales producen la hiperactividad de oncogenes celulares o la inactivación de genes supresores tumorales. Mientras que los oncogenes pueden ser activados con tan sólo afectar a uno de sus dos alelos, la inactivación de un gen supresor tumoral implica la neutralización de ambos alelos, hecho que es un tanto más difícil pero no imposible, ocurriendo a través de un fenómeno denominado pérdida de heterocigocidad. Todo este conjunto de alteraciones en oncogenes y genes supresores tumorales dotan a las células neoplásicas de nuevas características fenotípicas, heredables mitóticamente, las cuales, de ser ventajosas, serán seleccionadas positivamente por el nicho tisular circundante y transmitidas de generación en generación. Una mayor tasa replicativa sumado a la disfunción de genes que controlan el ciclo celular, reparan el ADN y verifican su indemnidad, promueve una mayor incidencia de mutaciones que desestabilizan el genoma y aceleran el proceso de transformación neoplásica. Así las células neoplásicas adquieren aceleradamente nuevas propiedades que les permiten seguir creciendo, ser más eficientes desde el punto de vista metabólico, evadir la respuesta inmunológica e invadir tejidos vecinos y/o distantes. Este proceso microevolutivo implica que el tumor está en continuo cambio, por lo que un tratamiento que hoy pudiese ser efectivo, con los meses pudiera dejar de serlo, hecho que hace imperante la aplicación

de un tratamiento oportuno y orientado al tipo genético del tumor. Por otra parte, en un momento determinado dentro del tumor, a pesar que todas las células neoplásicas comparten el mismo ancestro, podrían existir fenómenos de divergencia evolutivas, es decir que algunas células podrían presentar nuevas mutaciones exclusivas que según las ventajas que le atribuyan será seleccionada o no. Esto podría expresarse como un tumor heterogéneo. Esta teoría de “múltiples pasos” donde el tumor, a partir de una mutación original que lo indujo a multiplicarse, va acumulando nuevas mutaciones que aceleran su proceso transformante, es la más aceptada en la actualidad. Estudios en adenocarcinoma de colon demuestran que una sola alteración genética no basta para producir cáncer, sino que tienen que afectarse al menos 5 genes, entre oncogenes y genes supresores tumorales, para que el proceso de transformación neoplásica se torne irreversible. Mutaciones de todo tipo han sido relacionadas con el desarrollo tumoral: mutaciones puntuales, inserciones, deleciones, inversiones y translocaciones. También las modificaciones epigenéticas, particularmente las modificaciones covalentes de las histonas y la metilación de la citosina, han sido implicadas en el proceso oncogénico. En estadios tempranos suele ocurrir una desmetilación global del ADN a nivel de oncogenes y transposones, siendo estos últimos poderosos agentes recombinantes del genoma que lo desestabilizan. En estadios más avanzados se produce la hipermetilación de genes supresores tumorales que promueven el silenciamiento transcripcional de muchos de ellos.

AUMENTO DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR: la expresión de diversos oncogenes es capaz de facilitar la superación del punto de restricción del ciclo celular en la fase G1-tardía: oncogenes tipo I que codifican para factores de crecimiento autocrino (como la eritropoyetina), tipo II que codifican para receptores de factores de crecimiento siempre activos (como el RTK Neu), tipo III que codifican para moléculas

transductoras de señales no inactivables (las proteínas G monoméricas ras y raf), tipo IV que codifican para factores transcripcionales de respuesta rápida a mitógenos (como fos, jun y myc) y tipo V que codifican para moléculas activadoras del ciclo celular (como las ciclina D y E). Todos estos oncogenes conducirán a un incremento en los niveles de CDK4, CDK6 y ciclina D y E que se ensamblarán en complejos ciclina/CDK de fase G1-media y G1-tardía y fosforilarán a la proteína Rb, produciendo el avance a través del ciclo celular. La inactivación de genes supresores tumorales del tipo Rb, p15, p16, p21 y p53, reduce la respuesta del tumor a señales anti-mitóticas tanto extrínsecas (TGF- β) como intrínsecas (vías señaladoras del daño al ADN a través de las proteínas ATM y ATR). Esto hace que la célula tumoral no responda a la densidad celular ni al contacto célula-célula, ni tampoco detenga su ciclo celular cuando tiene daños considerables de su ADN. Por esta razón, la radioterapia es inefectiva cuando fallan estos sistemas que detectan el daño al ADN, pues lejos causar la detención del ciclo celular e inducir apoptosis, la célula se replicará con lesiones adicionales, acelerándose el proceso oncogénico.

INESTABILIDAD GENÓMICA: las fallas de los sistemas sensores de daño al ADN (por ejemplo inactivación de los genes supresores tumorales ATM, ATR, Chk1, Chk2, p53 y p21), así como en los sistemas de reparación (genes hMLH1 y hMLH2 implicados en el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis, y genes XPA y XPG relacionados con el xeroderma pigmentoso), producen que las mutaciones no sean reparadas y, más bien, sean transmitidas a su descendencia. Estas fallas, sumadas a una alta tasa replicativa, conllevan a una elevada tasa de mutación que desestabiliza el genoma y acelera la evolución del tumor.

AUMENTO DE LA SOBREVIVENCIA CELULAR: los tumores suelen sobre-expresar genes anti-apoptóticos tipo Bcl2 y/o dejar de expresar genes pro-apoptóticos como Bax. También

tienen defectos en la vías de señalización pro-apoptóticas del receptor de muerte Fas y la vía mitocondrial mediada por Apaf-1. Esto hace que las células tumorales sobrevivan a señales pro-apoptóticas tanto extrínsecas (TNF- α y Fas-L) como intrínsecas (citocromo C y p53), pudiendo soportar los embates del sistema inmune y tolerar serios daños en su genoma.

INVASIVIDAD: los carcinomas son capaces de secretar tanto proteasas (por ejemplo elastasas) como factores activadores de las proteasas existentes en el medio extracelular (como el activador del plasminógeno). La actividad proteolítica así desencadenada producirá la destrucción de la lámina basal y la matriz extracelular, permitiendo a las células tumorales invadir el tejido conectivo subyacente y a los tejidos vecinos. Adicionalmente, el oncogén RhoC produce cambios en el citoesqueleto tumoral que promueve el desarrollo de una estructura denominada invadopio, la cual facilita la penetración tumoral a través de la lámina basal recién destruida.

NEOVASCULARIZACIÓN: los tumores tienen una actividad metabólica elevada debido a su alta tasa replicativa, lo cual los hace dependiente del metabolismo aeróbico, mucho más eficiente desde el punto de vista del rendimiento energético. No obstante, dada la escasa capacidad difusiva del oxígeno y otros nutrientes, los tumores no-vascularizados presentan limitaciones en su crecimiento, no pudiendo superar el millón de células (2 mm). Cuando el tumor intenta superar este tamaño, las células de su interior sufren de hipoxia y necrosis, que se mantiene en equilibrio con la proliferación activa de sus capas más externas. Para seguir creciendo el tumor requiere de una mayor irrigación sanguínea, lo cual es posible gracias a la degradación de su lámina basal y matriz extracelular, así como a la secreción de factores de crecimiento que promueven la proliferación de las células endoteliales, el desarrollo de su propia lámina basal y, finalmente,

la neoformación de vasos sanguíneos. Entre los factores de crecimiento estimulantes de angiogénesis que secretan los tumores tenemos: el de endotelio vascular (VEGF), el de fibroblasto básico (bFGF) y el transformante α (TGF α).

EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE: las células tumorales pueden dejar de expresar moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I, evadiendo el ataque de los linfocitos T citotóxicos CD8+. También pueden expresar el factor transcripcional FOXP3, el cual induce la liberación de citoquinas inmunosupresoras por parte del mismo tumor y produce inmunotolerancia al cáncer.

METÁSTASIS: las células madres de los tumores neovascularizados fácilmente podrían entrar en la circulación sanguínea, la única limitación sería la anoikis, es decir la apoptosis inducida por desprendimiento de su matriz extracelular. No obstante, los tumores pueden bloquear la vía pro-apoptótica desencadenada por la anoikis, haciéndose insensibles a ésta. Ciertos carcinomas dejan de expresar E-cadherina, lo cual disminuye su adhesión intercelular y facilita su desprendimiento. Así estas células neoplásicas pueden circular libremente por el torrente sanguíneo hasta alcanzar un órgano distante. Además, estas células también pueden cambiar el patrón de moléculas de adhesión celular que expresan, lo cual facilita su nidación en el nuevo nicho tisular, haciendo que se concrete el proceso metastásico.

En resumen, el cáncer es un proceso que evoluciona rápidamente con el tiempo, tornándose más agresivo, por lo que un tratamiento genéticamente orientado, oportuno y precoz es esencial para el éxito de la terapia anti-neoplásica. El conocimiento del perfil genético y epigenético de la neoplasia nos

permitirá identificar las “armas moleculares” con las que cuenta el tumor, a fin de diseñar un tratamiento orientado más efectivo y con menos efectos colaterales.

REFERENCIAS

1. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(7):3983-3988.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503-511.
3. Clarke MF, Fuller M. Stem cells and cancer: Two faces of eve. *Cell*. 2006;124(6):1111-1115.
4. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
5. Kristensen LS, Nielsen HM, Hansen LL. Epigenetics and cancer treatment. *Eur J Pharmacol*. 2009;625(1-3):131-142.
6. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, et al. En: Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P, editores. *Molecular Cell Biology*. 6a edición. New York, NY: WH Freeman and Company; 2008. p.947-904.
7. Marsden CG, Wright MJ, Pochampally R, Rowan BG. Breast tumor-initiating cells isolated from patient core biopsies for study of hormone action. *Methods Mol Biol*. 2009;590:363-375.
8. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res*. 2003;63(18):5821-5828.
9. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet*. 1993;9(4):138-141.
10. Weinberg RA. Multi-Step Tumorigenesis. En: Weinberg RA, editor. *The Biology of Cancer*. 6a edición. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2007. p.1107-1150.

PAPEL DE LOS ONCOGENES Y LOS GENES SUPRESORES TUMORALES EN EL CÁNCER

DR. MIGUEL ÁNGEL ROCAFULL GABALDÓN

VENEZUELA.

BALANCE ENTRE PROTO-ONCOGENES Y GENES SUPRESORES TUMORALES

La proliferación y diferenciación celular son elementos fundamentales para muy diversos procesos fisiológicos, tales como: la gametogénesis, la embriogénesis, la organogénesis, el crecimiento y desarrollo corporal, el recambio celular, la reparación tisular y la inmunidad adquirida. Estos procesos se encuentran en equilibrio con los mecanismos de destrucción celular: apoptosis, necrosis y autofagia, garantizando un recambio y balance celular acordes con las necesidades de cada tejido.

Así las células se multiplican en consonancia con las necesidades del organismo gracias al balance que existe entre un grupo de genes que promueven la proliferación y sobrevida celular, denominados proto-oncogenes, y otro grupo de genes anti-mitóticos que velan por la integridad del genoma y favorecen la apoptosis, siendo denominados genes supresores tumorales. Cualquier desbalance en las funciones de estos genes conlleva a patologías de diferente índole, las cuales incluyen trastornos proliferativos como el cáncer y enfermedades degenerativas como el Alzheimer.

PROTO-ONCOGENES Y ONCOGENES

Los proto-oncogenes son un conjunto de genes cuyos productos (oncoproteínas) participan normalmente en la recepción y transducción de señales mitogénicas, así como en la coordinación del ciclo celular, razón por la cual están involucrados en la promoción de la proliferación y la sobrevida de la célula. Mutaciones y alteraciones epigenéticas pueden

transformar estos genes funcionales en su contrapartida disfuncional: los oncogenes, en el cual su transcripción es exagerada o su producto se torna hiperactivo o desregulado, con potentes efectos anti-apoptóticos y pro-mitogénicos que pueden desencadenar el desarrollo del cáncer. También los oncogenes pueden ser transmitidos por virus que, al integrar su genoma con el nuestro, ocasionan la expresión anómala de genes que promueven la transformación neoplásica de una célula.

TRANSFORMACIÓN DE PROTO-ONCOGENES EN ONCOGENES: las mutaciones pueden ocasionar cambios cuantitativos y/o cualitativos en la expresión del proto-oncogén, produciendo la desregulación del mismo y promoviendo su transformación en oncogén. Los cambios cuantitativos son aquellos que conllevan a la generación de mayor cantidad de productos transcripcionales normales, entre éstos tenemos las duplicaciones genéticas, donde se generan múltiples copias de un proto-oncogén (como en el oncogén N-myc) o las translocaciones, inversiones e inserciones, donde un proto-oncogén es colocado bajo el control de un nuevo promotor, más fuerte, lo cual conlleva a su sobre-expresión. Esto también puede ocurrir cuando un retrovirus se integra en el genoma y antepone su promotor fuerte (LTR) a la secuencia de un proto-oncogén celular. Las alteraciones epigenéticas (epimutaciones) del tipo hipometilación de citosina, desmetilación o acetilación de histonas, a nivel de los promotores de estos genes, puede generar un estado más laxo de la cromatina que los torna más accesibles a la maquinaria transcripcional,

conduciendo a su sobre-expresión. Por otra parte, los cambios cualitativos son aquellos donde su proteína se expresa en un nivel normal, pero la secuencia de ésta cambia de tal manera que se torna hiperactiva y desregulada, incluso puede modificarse su localización intracelular. Este tipo de alteraciones pueden ser ocasionados por mutaciones puntuales, inserciones, deleciones y translocaciones.

ONCOGENES VIRALES: existen virus que pueden integrar su genoma con el de la célula hospedadora y hacer que ésta sobre-exprese unos genes virales capaces de inducir la proliferación y evitar la apoptosis, induciendo cáncer, razón por la cual son denominados oncogenes virales. Entre estos oncovirus tenemos: virus de ADN (papilomavirus, herpesvirus y virus de la hepatitis B) y virus de ARN (virus de la hepatitis C y el retrovirus HTLV-1). Los virus de hepatitis B y C producen hepatocarcinoma, el herpesvirus puede producir sarcoma de Kaposi, el virus de Epstein-Barr se asocia con linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo, el VPH está fuertemente asociado con el desarrollo cáncer de cuello uterino y anogenital, mientras que el HTLV-1 puede producir leucemias de células T. Los virus de ADN por lo general portan oncogenes que no parecieran tener un equivalente directo en la célula hospedadora y suelen producir sus efectos por bloqueo de la función de dos proteínas claves de su hospedador: p53 y Rb, haciendo que la célula se divida con mayor frecuencia y no repare las lesiones de su ADN. En este sentido, el VPH produce dos oncoproteínas: la E7 que inhibe a Rb y la E6 que marca para degradación proteosomal a p53. Por otra parte, los oncogenes retrovirales parecieran surgir de la recombinación entre el genoma viral y el genoma del hospedador, donde el virus aleatoriamente incorpora nuevos segmentos de ADN en su genoma. Algunos retrovirus incorporarán segmentos de proto-oncogenes celulares, recombinándolos y tornándolos en oncogenes virales, los cuales en la próxima infección serán integrados al genoma celular y promoverán la

transformación neoplásica.

ONCOGENES CELULARES: los oncogenes celulares pueden ser de varios tipos: 1. Factores de crecimiento o agonistas de sus receptores. 2. Receptores pro-mitogénicos. 3. Transductores de señales. 4. Factores de transcripción. 5. Controladores del ciclo celular. 6. Genes anti-apoptóticos. Algunas neoplasias, como leucemia, producen factores de crecimiento, como por ejemplo eritropoyetina, los cuales estimulan autocrinamente a la célula tumoral. Los receptores para factores de crecimiento del tipo RTK necesitan ser dimerizados por su ligando para activarse. Algunos leucemias tienen el gen del factor de crecimiento plaquetario (PDGF) recombinado con el gen Tel, lo que se expresa como el receptor quimérico Tel-PDGF que está siempre dimerizado y activo, enviando señales pro-mitogénicas, aún sin PDGF en el medio. Esta señales suelen ser traducidas por proteínas G monoméricas como Ras, la cual es activa cuando tiene GTP unido, pero inactiva cuando une GDP. La activación de un RTK promueve el intercambio de GDP por GTP en la proteína Ras, activándola transitoriamente. La proteína Ras, por acción de otras proteínas, es inducida a degradar su GTP a GDP y autoinactivarse. Esta degradación se debe a la actividad GTPasa intrínseca de Ras, la cual en el oncogén RasD está dañada y, por ende, Ras nunca se inactiva y sigue enviando señales pro-mitogénicas. Los oncogenes de la familia Ras son muy frecuentes en un sin número de tumores distintos. Los transductores de señales conllevan a la expresión de numerosos factores transcripcionales. No obstante, ciertos tumores pueden expresar estos factores de modo perennemente activos, es el caso del oncogén N-myc asociado con el neuroblastoma, lo cual conlleva a la sobre-expresión de genes que promueven la progresión del ciclo celular (ciclinas D y E) e inhiben la apoptosis (Bcl-2). Incluso, estas ciclinas y Bcl-2 son oncogenes expresados directamente por ciertos tumores, por ejemplo, los linfomas humanos fueron las primeras neoplasias en los

que se encontró sobre-expresado Bcl-2.

GENES SUPRESORES TUMORALES.

Los genes supresores tumorales son un conjunto de genes cuyos productos verifican la indemnidad del genoma, bloquean el progreso del ciclo celular cuando hay daños en el ADN, promueven su reparación o inducen la apoptosis de la célula cuando hay daños irreparables del genoma. Es por esta razón que dichos genes evitan el desarrollo de neoplasias y han recibido tal denominación. Por lo tanto, una consecuencia clara de su inactivación es el desarrollo de neoplasias. Existen dos tipos de genes supresores tumorales: los guardianes (en inglés “*gatekeepers*”) y los cuidadores o de mantenimiento (en inglés “*caretakers*”).

GENES GUARDIANES: son aquel conjunto de genes que bloquean el ciclo celular cuando no es requerida la proliferación (señales anti-mitóticas) o hay daño en el ADN, así como también aquellos genes que inducen apoptosis cuando se reciben señales pro-apoptóticas o cuando hay daño en el genoma. Entre ellos encontramos la vía del TGF- β y la vía de p53. Todos los elementos que participan en estas vías se comportan como genes supresores tumorales. Cuando TGF- β se une a su receptor, éste fosforila y activa las proteínas Smad que actúan como factores transcripcionales que inducen, entre otras cosas, a las proteínas p15, p16 y p21 que inhiben los complejos ciclina/CDK de fase G1, necesarios para la proliferación celular, deteniendo el ciclo celular. Por otra parte, p53 es una proteína que normalmente está siendo marcada para degradación proteosomal por Mdm2. Cuando hay daño al ADN, las proteínas ATM y ATR detectan el daño y fosforilan a p53. Esta proteína resulta estabilizada, y no puede ser reconocida por Mdm2. De este modo, los niveles de p53 comienzan a subir. Niveles moderados de p53 inducen a p21 que es un potente inhibidor de todos los complejos ciclina/CDK, deteniendo el ciclo celular. Si el daño al ADN es masivo, p53 alcanza niveles máximos y entonces induce también a proteínas pro-apoptóticas como la

familia Bax, desencadenando la muerte de la célula con genoma dañado. También en este grupo encontramos a la proteína del retinoblastoma (Rb), la cual normalmente suprime la acción de los factores transcripcionales E2F, inductores de los genes necesarios para progresar en el ciclo celular.

GENES CUIDADORES: son aquel conjunto de genes que ejecutan las órdenes de los guardianes: reparando el daño en el ADN (genes hMLH1 y hMLH2 implicados en el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis, y genes XPA y XPG relacionados con el xeroderma pigmentoso) o desencadenando la apoptosis (familia Bax). Otros miembros de este grupo velan por el reparto cromosómico adecuado (disyunción) durante la mitosis (genes cdc20 y Cdh1 y familia Mad).

INACTIVACIÓN DE GENES SUPRESORES TUMORALES: las mutaciones de diferente índole pueden producir la inactivación del gen supresor tumoral. Del mismo modo, alteraciones epigenéticas que produzcan la hipermetilación de citosina o la desacetilación y metilación de histonas a nivel de los promotores de estos genes supresores tumorales, pueden conllevar a su silenciamiento transcripcional. De hecho, éste último es uno de los mecanismos por los cuales se inactivan masivamente numerosos genes supresores tumorales en el desarrollo del cáncer. Mientras que los oncogenes pueden ser activados con tan sólo afectar a uno de sus dos alelos, la inactivación de un gen supresor tumoral implica la neutralización de ambos alelos, hecho que es un tanto más difícil pero no imposible. Durante la metafase mitótica, los procesos normales de entrecruzamiento entre cromátidas hermanas favorecen el que una célula hija adquiera dos alelos idénticos. Este proceso, denominado pérdida de heterocigocidad, podría ocasionar la adquisición de dos alelos dañados para el mismo gen supresor tumoral.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER: mutaciones en los genes supresores

tumorales pueden ser transferidas por las células germinales a los gametos y generar, tras la fecundación, individuos mutantes heterocigotos. Estos últimos, si a lo largo de su vida llegan a mutar el alelo sano, inmediatamente manifestarán la disfunción del gen y podrán desarrollar cáncer. Al tener un alelo dañado, no sufren directamente de cáncer, pero la probabilidad de que ocurra es mayor que en la población sana no-portadora del alelo dañado. Es el caso del retinoblastoma por mutación del gen Rb y de la poliposis familiar por mutación del gen supresor tumoral APC (no confundir con APC/C o ciclosoya).

PAPEL DE LOS PEQUEÑOS ARN DE INTERFERENCIA. Hoy en día se sabe que no sólo los genes se expresan produciendo proteínas. Un grupo de ellos codifica para pequeños ARN de aproximadamente 22 nucleótidos, los cuales pueden bloquear la traducción de un ARN mensajero con el cual es complementario o, incluso, pueden guiar a una ARNasa (complejo RISC) para que degrade dicho ARN mensajero. También participan activamente en los procesos de modificación de la cromatina, alterando el patrón de expresión genético. Han sido involucrados en muy diversos procesos, tales como: el control del ciclo celular, la diferenciación celular, el envejecimiento, la apoptosis y la degeneración tisular.

REFERENCIAS

1. Bachman KE, Park BH. Dual nature of TGF-beta signaling: Tumor suppressor vs. tumor promoter. *Curr Opin Oncol.* 2005;17(1):49-54.
2. Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(7):564-573.
3. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(1):11-22.
4. Iorio MV, Croce CM. microRNA involvement in human cancer. *Carcinogenesis.* 2012. [Epub ahead of print]
5. Kristensen LS, Nielsen HM, Hansen LL. Epigenetics and cancer treatment. *Eur J Pharmacol.* 2009;625(1-3):131-142.
6. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, et al. Regulating the eukaryotic cell cycle. En: Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P, editores. *Molecular Cell Biology.* 6a edición. New York, NY: WH Freeman and Company; 2008.p.947-904.
7. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P. Cancer. En: Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P, editores. *Molecular Cell Biology.* 6a edición. New York, NY: WH Freeman and Company; 2008. p.1107-1150.
8. Spike BT, Macleod KF. The Rb tumor suppressor in stress responses and hematopoietic homeostasis. *Cell Cycle.* 2005;4(1):42-45.
9. Weinberg RA. Tumor viruses. En: Weinberg RA, editor. *The Biology of Cancer.* 6a edición. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2007.p.57-90.
10. Zhang XW, Xu B. Differential regulation of p53, c-Myc, Bcl-2, Bax and AFP protein expression, and caspase activity during 10-hydroxycamptothecin-induced apoptosis in Hep G2 cells. *Anticancer Drugs.* 2000;11(9):747-756.
11. Weinberg RA. Cellular Oncogens. En: Weinberg RA, editor. *The Biology of Cancer.* 6a edición. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2007.p.91-118.
12. Weinberg RA. Tumor Suppressor Genes. En: Weinberg RA, editor. *The Biology of Cancer.* 6a edición. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2007. p.209-254.
13. Weinberg RA. pRb and Control of the cell cycle clock. En: Weinberg RA, editor. *The Biology of Cancer.* 6a edición. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2007.p.255-306.
14. Weinberg RA. p53 and apoptosis: Master guardian and executioner. En: Weinberg RA, editor. *The Biology of Cancer.* 6a edición. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2007.p.307-356.

TRATAMIENTO PRESERVADOR DEL CÁNCER DE VEJIGA

DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ

VENEZUELA

INTRODUCCIÓN. Según estadísticas del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) del año 2006⁽¹⁾ el cáncer de la vejiga ocupaba el undécimo lugar de la incidencia de cáncer en Venezuela y cuando consideramos solamente el sexo masculino, ocupa el octavo lugar de los primeros doce. Su tratamiento es complejo y cuando se trata de tumores invasivos es poco favorable.

El cáncer de la vejiga es una enfermedad heterogénea en su evolución y operativamente se divide en dos grupos, uno el llamado grupo de tumores superficiales o no músculo invasivo (TNMI) y otro el de tumores con invasión muscular (TIM). Estos dos grupos parecen pertenecer a dos fenotipos⁽²⁾, uno desarrollado por la vía de los oncogenes HRAS (TNMI, de mejor pronóstico) y otro a través de alteraciones de los genes p53 y Rb (TIM).

El objetivo fundamental del tratamiento de los TNMI es evitar su recurrencia y su progresión hacia músculo invasivo y en ellos se acepta que siempre debe preservarse el órgano. En estos tumores las guías de tratamiento de NCCN (“National Comprehensive Cancer Network”)⁽³⁾ recomiendan la resección transuretral (RTU) lo más completa posible y la instilación intravesical de agentes quimioterápicos como mitomicina, adriamicina y más comúnmente hoy en día BCG.

Para los TIM, esta misma guía⁽³⁾ recomienda como tratamiento adecuado la cistectomía radical + linfadenectomía bilateral y por supuesto la derivación urinaria correspondiente. Desde los años de la década de 1970 se ha planteado la posibilidad de preservar la vejiga con métodos que ofrezcan la misma posibilidad de control local como sucede en órganos como glándula mamaria,

laringe, esfínter ano-rectal, extremidades, etc. Las posibilidades de preservación de la vejiga están dadas por la resección transuretral (RTU) como método único, la cistectomía parcial, la radioterapia (RT) como tratamiento único, y desde 1989 el grupo de radioterapia oncológica (RTOG) propuso como alternativa para aquellos pacientes médicamente no aptos para una cistectomía o que la rechazaran, un método hoy llamado terapia trimodal (TT)⁽⁴⁾, será a esta modalidad a la que me referiré en esta exposición en mi condición de radioterapeuta oncólogo.

- TERAPIA TRIMODAL (TT). Como su nombre lo indica consta de tres fases

1. RESECCIÓN TRANSURETRAL (RTU)

Esta fase implica una resección transuretral que debería ser lo más completa posible, su objetivo es remover la enfermedad macroscópica en forma completa dejando la cantidad de tumor residual en cero (R0) o focos microscópicos (R1). En esta forma la dosis de radiación a administrarse resultaría adecuada. Se ha señalado que los pacientes ideales para este procedimiento deberían ser pacientes con tumores papilares menores de 5 cm, no asociado a carcinoma in situ, no hidronefrosis, buen funcionamiento vesical, buena función renal y hemograma normal⁽⁵⁾. El paciente, deberá estar advertido que se le va a realizar un seguimiento y que de no haber respuesta debe ir a una cistectomía e igualmente si existe una reactivación local. Durante el procedimiento de RTU se debe hacer un tacto bimanual bajo anestesia, si se palpa tumor el paciente será catalogado como T3.

Hay evidencias de que el mejor pronóstico es cuando la RTU es R0 o R1, se han publicado cifras que dan una sobrevida de 88 % a los 5

años con un 90 % de preservación del órgano en pacientes con tumores T2-3⁽⁶⁾.

2. RADIOTERAPIA (RT)

La RT está dirigida a la vejiga en su totalidad y a los ganglios regionales y usualmente se administran fracciones entre 1,8 y 2 Gy hasta una dosis total de 45 a 50 Gy en 5 semanas y posteriormente una dosis de refuerzo al sitio del tumor hasta 64 Gy. Como se puede ver esta dosis se ajusta a la tolerancia del órgano y no constituye una dosis muy alta para control tumoral, por lo que es tan importante que la RTU sea completa y la cantidad residual de tumor sea mínima. Los pacientes son evaluados a varios intervalos de dosis para evidenciar la respuesta. Si a las 5 000 cGy no hay evidencia de respuesta se le recomienda pasar a cistectomía radical y si hay evidencia de respuesta continuar hasta la dosis total.

3. QUIMIOTERAPIA CONCURRENTE (QT)

La QT se realiza en forma concomitante

o concurrente. El agente más utilizado ha sido el cisplatino (Cis), otros agentes usados son gemcitabina (Gem), paclitaxel (Tax) y QT múltiple como MCV (Metotrexato, Cis, vinblastina). La idea del uso simultáneo es la de radiosensibilizar, autores alemanes⁽⁶⁾ mencionan que la QT actúa en la respuesta inmediata del tumor y que su efecto va disminuyendo con el pasar del tiempo. Se han hecho estudios con QT neoadyuvante no siendo superior que la QT concurrente⁽⁷⁾. Recientemente se menciona que la QT combinada MCV puede ser de beneficio administrada en forma neoadyuvante antes de un tratamiento definitivo local, bien sea cirugía o RT⁽⁸⁾.

RESULTADOS

Hay suficiente evidencia de que el método trimodal de tratamiento (TT) puede ser una alternativa a la cistectomía radical. El Grupo RTOG ha realizado una serie de estudios desde el año 1989 utilizando diversos agentes

Estudios terapia trimodal en cáncer de vejiga con preservación de órgano

Estudio	# P	Estadio	Tratamiento	% RC	%SG	% VI
85-12	42	T2-4a	TURBT, XRT + Cis	66	52 5a	42 5a
88-02	91	T2-4a	TURBT, MCV, XRT + Cis	75	51 5a	44 4a
89-03	123	T2-4a	TURBT, ± MCV, XRT + Cis	59	49 5a	36 vs 40 5a
95-06	34	T2-4a	TURBT, 5-FU, XRT + Cis	67	83 3a	66 3a
97-06	47	T2-4a	TURBT, XRT (BID) + Cis + adj MCV	74	61 3a	48 3a
99-06	73	T2-4a	TURBT, Tax, XRT + Cis; adj Cis +Gem	87	79 2a	69 2a
Mass GH	190	T2-4a	TURBT, XRT + Cis	64	54 5a	45 5a
Michigan Uni	23	T2	TURBT, Gem + RTC	91	76 5a	62 5a

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. TURBT: Resección transuretral de tumor de vejiga. XRT: Radioterapia Externa. Cis: Cisplatino. MCV: Metotrexato, Cisplatino, Vinblastina. 5-FU: Fluracilo. BID: 2 veces al día. adj: Adyuvante. Tax: Paclitaxel. Gem: Gencitabina. RC: Respuesta Completa. VI: Vejiga Intacta. NA: No Disponible. (Con modificaciones)⁽⁹⁾

Estrategias para la preservación del órgano

Centro	# P	Estadio	Protocolo	S VI
Mass General Hospital	190	T2-T4a	TURBT + RQT (Cis)	45% 10a
University of Erlagen	415	T1-T4	TURBT + RQT (Cis ó Car ó Cis-5FU)	42% 5a
Hôpital Necker	54	T2-T4	TURBT + RQT (Cis-5FU)	NR (3a DSS 62%)

TURBT: Resección transuretral de tumor de vejiga. RQT: Radioquimioterapia. Cis: Cisplatino. Car: Carboplatino. 5FU: Fluracilo. VI: Vejiga Intacta. NR: No Reportado. DSS: Supervivencia enfermedad específica.

Resultados actualizados de los protocolos de la RTOG (8802, 8903, 9506, 9706, 9906 y 0233)⁽¹¹⁾

Resultados	5 años %	10 años %
Sobrevida global	57	36
Sobrevida específica	71	65
Falla local invasiva	13	14
Mt a distancia	31	35

quimioterapéuticos y modificaciones en el fraccionamiento. En el siguiente cuadro se muestran los resultados de estos estudios⁽⁹⁾.

El Mass General Hospital de Boston, el Hospital de la Universidad de Erlagen en Alemania y el Hospital francés Necker, instituciones de prestigio, han publicado sus resultados utilizando este método⁽¹⁰⁾.

Recientemente los resultados de la RTOG han sido actualizados por el Dr. Raymond H. Mak y col.⁽¹¹⁾.

No conozco de estudios prospectivos comparando los resultados de este método trimodal con cirugía radical, pero el resultado de los estudios presentados se compara con los de series quirúrgicas cuando se considera la enfermedad por estadio⁽¹²⁾. Es muy citado un

estudio comparativo de RT radical con cirugía radical del Reino Unido⁽¹³⁾.

TOXICIDAD

TOXICIDAD AGUDA: de acuerdo a los principales estudios realizados la toxicidad aguda es manejable y la misma es debido al efecto de la RT sobre la vejiga y el tracto gastrointestinal y de la QT sobre la médula ósea. Un grupo de trabajo de Alemania⁽¹⁴⁾, reporta el siguiente porcentaje de 336 pacientes que presentaron toxicidad aguda grado3/4:

Toxicidad aguda (14)		
	Grado 3 %	Grado 4 %
Cistitis	10	-
Diarrea	5	-
Leucopenia	10	1
Trombocitopenia	6	2
Anemia	2	-

TOXICIDAD TARDÍA: El grupo RTOG analizó una estadística para toxicidad en 157 pacientes con una sobrevida \geq 2 años⁽¹⁵⁾.

Toxicidad tardía en protocolos RTOG

Grado	# pacientes	%	Tipo de Toxicidad		
			Genitourinaria	Gastrointestinal	Ambas
1	34	21,7			
2	16	10,2	13	1	2
3	11	7	8	2	1

Rödel y su grupo⁽¹⁴⁾, presentan estos resultados en cuanto a la toxicidad tardía

Grado 4:	# pac / Total	%
Cistectomía por vejiga contraída	3/186	2
Cirugía por obstrucción intestinal	6/415	1,5
Grado 3:		
Reducción de capacidad 100-200mL	5/186	3
Grado 2:		
Frecuencia con urgencia, nicturia	18/186	10
Disuria, intermitente y tolerable	15/186	8
Diarrea moderada	20/415	5
Proctitis	8/415	2

Nota: Para la toxicidad gastrointestinal se consideró el total de los pacientes (415), para la de vejiga, la muestra evaluada fueron 186 pacientes con preservación de órgano y libres de enfermedad⁽¹⁵⁾.

VEJIGA INTACTA

El 75 % - 80 % de los pacientes sobrevivientes, aproximadamente un 40 % - 45 % a los 10 años, retienen su vejiga intacta y funcional⁽¹⁴⁾. Esta condición es muy importante, porque nada se gana con preservar un órgano sin una buena función. Se han hecho estudios de calidad de vida y los mismos revelan que la función vesical, intestinal y sexual es satisfactoria. En un estudio⁽¹⁶⁾ se compara la calidad de vida de los pacientes irradiados y los cistectomizados en relación a funcionalidad urinaria, intestinal y sexual, encontrando que $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes irradiados tienen una vejiga funcional con muy poca o ninguna molestia urinaria; la sintomatología gastrointestinal fue comparable entre los irradiados y los cistectomizados y, la función sexual fue mejor en los irradiados.

Otro estudio sometió a pacientes sobrevivientes con vejiga intacta a estudios urodinámicos⁽¹⁷⁾ y 75 % de los mismos tenían una vejiga con buena función.

LA NUEVA RADIOTERAPIA DEL CÁNCER DE LA VEJIGA

En los años de la década de 1970, se despertó un considerable interés por el tratamiento del cáncer con la idea de preservar el órgano y la funcionalidad, por supuesto manteniendo el objetivo de controlar la enfermedad. Aparecieron métodos terapéuticos que integraban una cirugía más limitada, RT y QT, para el tratamiento de sarcomas de las extremidades, cáncer de mama, de laringe, de ano. Desde ese momento, se pensó en la posibilidad de preservar la vejiga y su funcionamiento. En los años 80, se iniciaron

una serie de ensayos clínicos que proponían el uso de las 3 armas terapéuticas y la selección de los pacientes para un método alternativo al método quirúrgico.

La RT se ha usado para el tratamiento de esta afección por muchos años y en el Reino Unido es comúnmente utilizada. La RT de este siglo, es muy diferente a la empleada en la mayoría de los ensayos clínicos previamente mencionados (Estudios del grupo RTOG, Hospital de la Universidad de Erlangen y el Hospital Necker). Esta RT hoy en día llamada RT convencional era deficiente en la localización del tumor y su relación con órganos vecinos, la planificación era en dos dimensiones, era necesario usar márgenes muy grandes (2 cm a 3 cm), lo que llevaba a que el volumen del tejido irradiado fuese muy grande incluyendo asas intestinales y el recto.

La nueva RT dispone de nuevas tecnologías que permiten:

- Mejor predicción del estadio clínico y extensión de la enfermedad (TAC, RMN, CTPET).
- Localización y volumen a tratar (TAC)
- Inmovilización del paciente: sistemas de verificación como los llamados EPIS (imágenes portales electrónicas)
- Verificación del área en tratamiento (EPI, OBI), con “*cone beam CT*” (CBCT)
- Sistemas de planificación en 3-D: RT conformada y RT de intensidad modulada (IMRT), “*Rapid Arc*”.

Todas estas tecnologías en forma resumida permiten una RT más precisa, más conformada. En radioterapia de cáncer de vejiga, las cosas se vuelven más complejas puesto que la vejiga es un órgano con movimiento, que es hueco y con cambio de volumen de llenado y con cambio de forma. Es difícil elegir el volumen a irradiar y sobretodo los márgenes a usar. Hay numerosos ensayos clínicos en evolución para una mejor RT

del cáncer de vejiga que persiguen disminuir los márgenes, para así irradiar menos los órganos sanos, poder incrementar la dosis a nivel de la porción del órgano enfermo y posiblemente incrementar la dosis por aplicación y disminuir el período de tratamiento. El uso del llamado “*cone beam CT*” que permite tener imágenes volumétricas con una buena visualización de los tejidos blandos, nos permite realizar en la sala de tratamiento modificaciones del plan de tratamiento cuando estas son necesarias, a esto se le denomina RT adaptativa. Indudablemente que la posibilidad de disminuir los márgenes conlleva a menor complicación en los tejidos vecinos, pudiéndose en esta forma incrementar la dosis a nivel del tumor. Se tiene conocimiento de que existe una relación entre control tumoral y dosis administrada en cáncer de vejiga⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

CONCLUSIONES

- La vejiga es un órgano cuya preservación es deseable. Tiene una excelente función de reservorio y un perfecto mecanismo de esfínter.
- Existe una metodología para la preservación, hoy llamado tratamiento trimodal.
- Hay estudios con miles de pacientes, iniciados hace mas de 20 años y publicados en la literatura médica.
- Los resultados de estos estudios demuestran resultados de sobrevida global, sobrevida causa específica, control local son comparables a los de cistectomía radical.
- Es un método en evolución y cada uno de sus tres componentes: cirugía, radioterapia y quimioterapia se actualizan constantemente.

REFERENCIAS

1. Capote LG. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. Red de Sociedades Científicas Venezolanas: Alerta epidemiológica No 194, número

- especial: Cáncer, un problema de salud en Venezuela con datos epidemiológicos retrasados. 2011.
2. Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010: How far have we come? *CA Cancer J Clin.* 2010;60:244-272.
 3. [No authors list]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Bladder cancer. Disponible en: URL: <http://www.nccn.org>
 4. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF, Efrid JT. Selective preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 1993;329:1377-1382.
 5. Dickstein RJ, Kamat AM. Contemporary management of locally invasive bladder cancer. *Oncology.* 2011;25:1396-1413.
 6. Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Kühn R, Wittekind C, Altendorf-Hofmann A. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: A 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:261-266.
 7. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol.* 1998;16:3576-3583.
 8. [No authors list]. International Collaboration of Trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group): International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:2171-2177.
 9. Oh KS, Soto DE, Smith DC, Montie JE, Lee CT, Sandler HM. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiation therapy as a bladder preservation strategy: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:511-517.
 10. Khosravi-Shahi P, Cabezon-Gutierrez L. Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: Review of the literature. *Surg Oncol.* 2012;21:17-22.
 11. Mak RH, Hunt D, Shipley WU. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of RTOG 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 2012;30(Suppl 5; abstract 264).
 12. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:5536-5544.
 13. Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, Paul AB, Whelan P, Kiltie AE. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. *Int J Oncol Biol Phys.* 2008;70:456-463.
 14. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al: Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol.* 2002;20:3061-3071.
 15. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, Kaufman DS, Hagan MP, Heney NM, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03. 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol.* 2009;27:4055-4061.
 16. Henningssohn L, Wijkström H, Dickman PW, Bergmark K, Steineck G. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol.* 2002;62:215-225.
 17. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, et al: Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: Results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol.* 2003;170:1772-1776.
 18. Moonen L, vd Voet H, de Nijs R, Horenblas S, Hart AA, Bartelink H. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: Influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Oncol Biol Phys* 1998;42(3):525-530.
 19. Pos FJ, Hart G, Schneider C, Sminia P. Radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Oncol Biol Phys.* 2006;64:1168-1173.

MARCAJE PERCUTÁNEO DE LESIONES MAMARIAS PREVIO A QUIMIOTERAPIA PRIMARIA

DR. JORGE PÉREZ RODRÍGUEZ

VENEZUELA

En los protocolos de manejo de cáncer de mama cada día es más frecuente el planteamiento de iniciar el tratamiento con quimioterapia y posteriormente realizar la cirugía, lo que ha incrementado la posibilidad de mastectomías preservadoras siendo esta una manera de poder evaluar la respuesta del tumor en vivo al tratamiento sistémico. Se espera una respuesta de disminución del tamaño con quimioterapia en aproximadamente un 70 % a 80 % de las pacientes y una respuesta patológica completa en un 10 % a un 15 %⁽¹⁻⁴⁾.

Para los protocolos de quimioterapia primaria o neo adyuvante, es imprescindible una excelente comunicación entre el equipo multidisciplinario de médicos que intervendrán en la aplicación de la quimioterapia, la realización de la cirugía y la evaluación del lecho del tumor que pueden pasar de palpables a no palpables o a desaparecer por completo en los estudios por imágenes. Es por esto, que se hace imprescindible la colocación de marcas metálicas intratumorales o en la periferia del tumor para garantizar la extirpación del área original de tumor.

Se espera una mejor respuesta a la quimioterapia en las pacientes que tienen tumores de alto grado, receptores de estrógenos negativos y carcinomas ductales en vez de lobulillares. Se excluyen de estos protocolos a las pacientes que tienen lesiones multicéntricas o carcinoma ductal in situ extenso.

La evaluación del grado de respuesta a la quimioterapia y la cantidad de tejido a resecar permanecen siendo un reto para el clínico⁽²⁾. La primera herramienta que se tiene para

evaluar el tamaño del tumor es el examen físico. La mamografía y el ultrasonido han sido utilizadas para determinar el tamaño de la lesión residual pero ninguno de estos métodos han mostrado precisión en la respuesta del cáncer a la quimioterapia neo adyuvante. El análisis patológico del tejido resecado se ha usado para saber el tamaño del tumor residual después del tratamiento médico y quirúrgico. En la imagen es difícil distinguir entre tejido cicatricial y tejido viable.

En el *Massachusetts General Hospital*, se evaluaron a las pacientes después de quimioterapia neo adyuvante. En este centro la resonancia magnética coincidió más frecuentemente con la patología que el examen físico, la mamografía y el ultrasonido a pesar de que ni siquiera la resonancia magnética muestra una respuesta perfecta⁽³⁾.

El patrón oro de la respuesta al tratamiento de quimioterapia neo adyuvante es la respuesta patológica completa. Las pacientes que logran una respuesta patológica completa tienen más del 90 % de sobrevida libre de recaídas a distancia. Sadetzki y col., señalan que las pacientes con una buena respuesta tuvieron una tasa libre de enfermedad a los 5 años de 79 % comparado con 34 % en las pacientes con respuestas menores⁽⁴⁾.

La apariencia del lecho tumoral después de la quimioterapia neo adyuvante puede ser muy sutil. Y el adecuado reconocimiento del lecho tumoral en una mastectomía es difícil en ausencia de marcas metálicas. Una falla en la identificación del lecho tumoral puede llevar a una errónea respuesta patológica completa (pCR)⁽⁵⁾, y lo que

es peor aumentar las posibilidades de reaparición del tumor por quedar tumor residual.

Se debe considerar la colocación de marcas metálicas que delimiten el tumor, ya sea que se reduzca el tumor parcial o totalmente, es necesario garantizar la extirpación del lecho tumoral. Estas marcas van a garantizar al patólogo que se está estudiando al área adecuada no importando si la decisión de la cirugía es una mastectomía parcial o total.

La colocación de las marcas puede realizarlas el radiólogo bien sea por ultrasonido o por mamografía antes de la iniciación de la quimioterapia dejando un registro radiográfico del procedimiento. Se hace una evaluación a la mitad y al terminar la quimioterapia dependiendo del protocolo con examen físico y/o mamografía y/o ultrasonido y/o resonancia magnética. La sensibilidad de la mamografía y ultrasonido en predecir una respuesta patológica completa es de 78,6 % con una especificidad de 92,5 %, con una precisión de 88,9 %⁽¹⁾.

Al momento de la cirugía, se localiza el área con arpones bien sea con la ayuda del ultrasonido o del mamógrafo con el manejo posterior de la pieza en conjunto con el patólogo al que

ayudaremos en la evaluación de las áreas sin representación macroscópica (6).

REFERENCIAS

1. Peintinger F, Kuerer HM, Anderson K, Boughey JC, Meric-Bernstam F, Singletary E, et al. Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1443-1449.
2. Monrow M. 23a Annual Breast Cancer Conference. 2006 Feb 22-25. Miami, Florida 22-25. Miami, Florida.
3. Kopans D. 23a Annual Breast Cancer Conference. 2006 Feb 22-25. Miami, Florida.
4. Sadetzki S, Oberman B, Zipple D, Kaufman B, Rizel S, Novikov I, et al. Histological response in correlation with the clinical outcome and found that patients with a good pathologic breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:480-487.
5. Symans F. 23a Annual Breast Cancer conference. 2006 Feb 22-25, Miami, Florida.
6. Baron L, Paul L, Baron SJ, Ackerman DD, Lee PT. Sonographically guided clip placement facilitates localization of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR*. 2000;174:539-540.

EVALUACIÓN DE LA AXILA

JORGE PÉREZ RODRÍGUEZ

VENEZUELA

La evaluación de la axila es de mucho interés en la mastología. En una consulta de mastología durante el examen físico de las pacientes la presencia de una lesión en la axila debe despertar la atención del clínico en la búsqueda de lesiones en la mama. La lesión única de la axila con resultado histológico de cáncer de mama en ausencia de lesiones en la mama es un tema aparte relacionado con el carcinoma oculto de la mama. En una paciente con diagnóstico de

cáncer de mama uno de los factores pronósticos más importante es la evaluación de la axila y el conocimiento del estado de los ganglios junto con el tamaño del tumor. Se debe establecer la existencia de tumor en los ganglios de la axila y el número de ganglios involucrados por ser este el sitio más común de metástasis del cáncer de mama⁽¹⁾. La presencia de metástasis en los ganglios axilares es un factor primordial para la consideración de quimioterapia neoadyuvante⁽²⁾.

El diagnóstico de certeza es el histológico, este nos puede ayudar a establecer la presencia de lesiones microscópicas, y micrometástasis. Estas tienen un papel protagónico importante en la nueva clasificación TNM de la *American Joint Comitee on Cancer* (AJCC).

El examen físico es la primera herramienta del clínico para la evaluación de la axila en la paciente que consulta con o tiene sospecha de cáncer de mama, es de gran importancia en la detección de linfáticos patológicos. La posibilidad de detección de linfáticos patológicos en la axila, al examen físico, se va a relacionar con el tamaño del cáncer en la mama. La utilización de la mamografía cada vez con más conciencia por parte de las pacientes y de los médicos o en los programas de pesquisa ha hecho que el tamaño del cáncer de mama encontrado sea más pequeño, lo que ha limitado el valor del examen físico y toman un papel importante los métodos de imágenes. Es de hacer notar que no sólo nos debemos avocar a evaluar los ganglios de la axila. Ante una paciente con diagnóstico de cáncer de mama debemos también evaluar otras áreas posibles de drenaje linfático como lo son: la cadena mamaria interna, y los grupos ganglionares infra y supraclavicular.

El interés de los que trabajamos en las imágenes de la mama es el de evaluar con detalle la presencia de lesiones en la glándula y la caracterización de las mismas para establecer el grado de sospecha y la necesidad o no de biopsia. Es así como una vez visualizada una lesión en la mama, con características de sospecha para cáncer el primer paso en la misma mamografía es evaluar los ganglios visibles en el área de la axila observada y en los casos que así lo ameriten realizar proyecciones adicionales axilares.

El ultrasonido de la mama cada día tiene más valor como método complementario a la mamografía. En la paciente con sospecha o con cáncer de mama comprobado, la evaluación por ultrasonido de la lesión en la mama y la búsqueda de ganglios en la axila, que puedan

indicar la posibilidad de metástasis a este nivel, es indispensable para establecer el tratamiento adecuado y la estadificación prequirúrgica. Esta estadificación prequirúrgica en el TNM está considerada desde el punto de vista de la clínica pero hoy en día no se puede negar el papel de las imágenes como extensión del examen físico. Con el ultrasonido se podrían detectar ganglios linfáticos con posibilidad de enfermedad sin olvidar que es la anatomía patológica la que tiene la última palabra⁽²⁾. Para establecer el estadio de la axila en un paciente con cáncer de mama, el estándar de oro es la disección axilar. La biopsia del ganglio centinela es un procedimiento menos agresivo que ha demostrado excelentes resultados, siendo este menos invasivo y con menor mortalidad. La evaluación ultrasonográfica y la punción con aguja fina de los linfáticos son una alternativa no quirúrgica en la evaluación de la axila. La punción con aguja fina de los linfáticos de la axila con guía del ultrasonido es útil para el establecer el estadio inicial de una paciente con cáncer de mama, la sensibilidad de la técnica se incrementa con el tamaño del tumor⁽³⁾.

Existen características establecidas en las diferentes modalidades de imágenes que definen un linfático en la axila o mama de aspecto normal o uno patológico. Un nódulo linfático normal en la mamografía se evidencia como una imagen nodular en la cola de la mama o en la región de la axila y algunas veces en el parénquima mamario, con forma de “riñón” y con un área hipodensa en su interior localizada de manera excéntrica. El tamaño del nódulo linfático no es de tanta importancia si mantiene esta morfología pudiéndose encontrar de hasta 5 cm. Al ultrasonido los nódulos linfáticos normales por lo general se confunden con la ecogenicidad de la grasa de la axila y la de la mama. Sin embargo, se pueden identificar con una forma de “riñón”, bien delimitados con un contorno bien sutil y poco ecogénico y un centro hiperecogénico⁽⁴⁾.

Una lesión tumoral metastásica de 2 mm detectada en el microscopio, micro metástasis, en un nódulo linfático no es posible visualizar en los métodos de imágenes pero en la medida que aumenta la carga tumoral esta lesión crece en el ganglio y las imágenes podrían detectarlas. Este fenómeno hace que el ganglio aumente su tamaño y/o su densidad en la mamografía y se evidencie al ultrasonido como un área hipocogénica que ocuparía la cortical del nódulo de manera parcial o total y podría llegar a sustituir el hilio graso. Si se observa el aumento de tamaño del nódulo linfático y/o la sustitución del hilio graso es muy difícil definir uno metastásico de uno con una hiperplasia reactiva sin la ayuda de una biopsia. Un linfático metastásico no necesariamente tiene un aumento de tamaño. En la mamografía se evidencia el incremento de la densidad del nódulo perdiendo el hilio graso hasta llegar a desaparecer. La forma del ganglio se hace más redonda. En un principio tienen un contorno bien delimitado pero podrían observarse irregularidades de los contornos o espiculaciones con el avance de la enfermedad representando una extensión extracapsular⁽⁴⁾.

Al ultrasonido, la disminución de la ecogenicidad de la corteza de manera parcial o total y el remplazo del hilio hiperecogénico debe hacer pensar la presencia de enfermedad metastásica a este nivel. Se puede evidenciar en sus inicios una ecogenicidad focal en la corteza que deforma la arquitectura de la misma y con el avance de la enfermedad se evidencia una pérdida de contornos y hasta infiltración de la grasa periférica⁽⁴⁾.

Los ganglios linfáticos podrían estar afectados por otras patologías como procesos infecciosos, linfomas, leucemias o metástasis de otros tumores. En la resonancia magnética las características son idénticas a las otras modalidades de imágenes, son nódulos con forma de riñón e hilio graso. Secuencias T1 precontraste sin saturación grasa pueden demostrar el hilio graso. En las secuencias T2 los nódulos linfáticos tienen una

intensidad de señal intermedia o alta. En las secuencias T1 posterior a contraste muestran captación homogénea o en anillo. Los linfáticos malignos tienen un contorno bien delimitado en la medida que el tumor crece se expande el nódulo linfático y su forma se hace más redonda. Se evidencia un incremento heterogéneo del contraste. Se pueden observar los linfáticos en la cadena mamaria interna que, aunque infrecuente, su presencia es de mal pronóstico⁽⁵⁾.

Otras modalidades de evaluaciones que han despertado interés en los últimos tiempos, están en la medicina nuclear, en la que no sólo se han usado para detectar la localización del ganglio centinela con ⁹⁹Tecnecio, sino de evaluar la posibilidad de detectar metástasis ocultas. La tomografía por emisión de positrón (PET) la cual es capaz de identificar en un variado porcentaje de los casos, metástasis oculta en los ganglios de la axila en pacientes con carcinoma de la mama con experiencias variables según diversos autores⁽⁶⁾.

El (PET) refleja los procesos bioquímicos y fisiológicos que ocurren en el tejido a ser estudiado y ha sido usada en la evaluación de una variedad de lesiones malignas. El radiofármaco más frecuentemente usado es el ¹⁸F-FDG-PET y se basa en la premisa de que la células cancerosas hay una mayor tasa glicolítica que las células no tumorales⁽⁷⁾.

En un trabajo realizado por Greco y col., se practicó un PET preoperatorio a pacientes con cáncer de mama y se compararon con hallazgos histológicos de disección axilar en 167 pacientes T1 y T2, el PET detectó 68 de 72 metástasis a la axila resultando en una sensibilidad de 94 % y los autores concluyeron que el PET es una herramienta confiable y precisa para seleccionar a los pacientes sin necesidad de someterlos a una disección axilar⁽⁸⁾. Otras investigaciones llegaron a comunicar cifras similares⁽⁹⁾.

Otros estudios en los que se evaluaron menor número de pacientes se obtuvieron resultados no tan alentadores, en un estudio realizado en Canadá la sensibilidad del PET en la axila fue de 27 %.

En el estudio de Guller y col., la sensibilidad del PET en la axila fue de 43 % y en un estudio holandés la sensibilidad fue 25 %⁽¹⁰⁾.

En el año 2007, Veronesi y col., publicaron un estudio en el que evaluaron a 236 pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa. A estas pacientes se les realizó 18-FDG-PET antes de la cirugía. A todas las pacientes se les realizó tanto PET como biopsia del ganglio centinela. Se hizo disección axilar de los tres niveles a las pacientes con PET positivo y/o biopsia del ganglio centinela positivo. Se obtuvo una sensibilidad del PET en la detección de metástasis axilares de 37 % pero con una especificidad de 96 % y valor predictivo positivo de 88 %. Esta alta especificidad del PET indica que en pacientes con PET positivo en axila deben tener disección axilar en vez de la biopsia del ganglio centinela para la evaluación del estadio de la axila. En cambio se recomienda la biopsia del ganglio centinela en las pacientes en las que tengan resultado PET negativo en la axila⁽¹⁰⁾.

Por lo tanto, la disección axilar sigue siendo el método de elección, patrón de oro, en la evaluación de metástasis en la axila con la alternativa de realizar biopsia del ganglio centinela en los casos en los que no se tenga evidencia clínica e imaginológica de nódulos linfáticos patológicos.

Con el objetivo de evaluar el estatus de la axila en CECLINES, estamos realizando una investigación en pacientes con cáncer de mama. Se intenta saber la presencia de metástasis axilares antes de realizar un ganglio centinela o disección axilar. Si la axila es clínicamente positiva y se observa por ultrasonido, hacemos la evaluación de la misma con punción aspiración con aguja fina guiada con ultrasonido y si la axila es negativa al examen físico hacemos mamografía y ultrasonido. Si se evidencian signos de alteración de sospecha para metástasis hacemos punción aspiración con aguja fina, de ser negativo el resultado se repite el procedimiento de punción.

En los casos en que la axila es clínicamente negativa y no se ven al ultrasonido alguna alteración de sospecha y en los casos en los que la realización de una aguja fina resulta negativa en dos oportunidades procedemos a preparar a la paciente a una biopsia del ganglio centinela. Los resultados serán publicados próximamente.

REFERENCIAS

1. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP Update. *Cancer*. 1983;52:1551-1557.
2. Bedrosian I, Bedi D, Kuerer HM, Fornage BD, Harker L, Merrick MI, et al. Impact of clinic-pathological factors on sensitivity of axillary ultrasonography in the detection of axillary nodal metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;1025-1030.
3. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph node: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer: Correlation with initial tumor size. *Radiology*. 2008;246(1):81-89.
4. Joo ML, Dershaw D. The Axila. En: Morris E, Liberman L, editores. *Breast MRI, diagnosis and intervention*. Filadelfia:Springer; 2005.p.45-50.
5. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, et al.. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases *Ann Oncol*. 2007;18(3):473-478.
6. Guller U, Nitzsche E, Zuber M. Is positron emission tomography an accurate non-invasive alternative to sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients? *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(14):1040-1043.
7. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregini E, Gerali A, Giovanazzi R, et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: Clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:630.
8. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, Shenk RR. Axillary lymph node metastases: Screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology*. 1997;203:323-327.

9. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med.* 1996;23:1588-1593.
10. Guller U, Nitzsche EU, Schirp U, Viehl CT, Torhorst J, Moch H, et al. Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Not yet. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;71:171-173.

TELÓMEROS, TELOMERASA Y CÁNCER

DR. FIDEL ANTONIO CASTRO CARABALLO

CARACAS, VENEZUELA

Los telómeros son estructuras nucleoproteicas (DNA-Proteínas) localizadas en los extremos de los cromosomas eucariotas que tienen por función mantener la estabilidad e integridad de los cromosomas, mediante la formación de estructuras secundarias (cuartetos G y lazos en T) que evitan la fusión de sus extremos y su degradación por las nucleasas. Los telómeros también participan en el anclaje de los cromosomas a la matriz nuclear y en la meiosis durante los procesos de apareamiento de las cromátidas y en los eventos de recombinación homóloga, como también en el ciclo celular y en la activación de los mecanismos de senescencia. El DNA que forma los telómeros (DNAt) se caracteriza por presentar una repetición en tándem de pequeñas secuencias nucleotídicas llamadas secuencias teloméricas. Generalmente esta secuencia es más rica en G en la hebra que aporta el extremo 3' que la que aporta el extremo 5'. El terminal 3' de este DNA sobresale unos 12-16 nucleótidos sobre el terminal 5'. Estos extremos sobresalientes monofibrilares (dos por cada cromosoma) son reconocidos por proteínas específicas (TBP) que se unen a ellos, actuando como caperuzas protectoras. En humanos, el DNA telomérico está constituido por repeticiones hexaméricas del tipo TTAGGG, las cuales están repetidas entre 150 y 2000 veces, encontrándose un mayor número de éstas en los extremos 3' de los cromosomas. Debido a la incapacidad de la maquinaria celular para realizar la replicación

completa de los extremos de los cromosomas, los telómeros se acortan en cada división celular, con una disminución en el orden de 10 a 200 pares de bases (pb) por años, según los diferentes tipos de tejido. En la mayoría de los organismos, el mecanismo principal de mantenimiento de la longitud de los telómeros, es mediante la extensión de las secuencias teloméricas por acción de una enzima llamada telomerasa. Dicha enzima tiene la capacidad de extender los terminales 3' monofibrilares del DNA telomérico, mientras que la cadena complementaria del DNA es completada por la enzima DNA polimerasa. La enzima telomerasa es un complejo de ribonucleoproteína, cuyo núcleo está formado por una actividad de transcriptasa reversa y una pequeña molécula de RNA, que sirve de molde para el alargamiento del DNA durante la extensión de los terminales 3'. Este complejo también contiene otros componentes auxiliares requeridos para su funcionamiento *in vivo*. Algunos de ellos son necesarios para la unión de la telomerasa al telómero en cierta fase del ciclo celular, mientras que otros son requeridos para su regulación. También algunas de estas proteínas son necesarias para su maduración y degradación de sus componentes. Los niveles de telomerasa en los diferentes tipos de células está sometido a una estricta regulación. En células embrionarias y germinales se expresa con fuerte intensidad, lo que permite que estas células puedan preservar su capacidad pluripotencial.

No obstante, en células diferenciadas que ya no se dividen, o que tienen que dividirse solo un número limitado de veces, como las células somáticas normales, no expresan la telomerasa, lo cual trae como consecuencia el acortamiento de sus telómeros entre unos 10 a 200 pb en cada división. Cuando dicho acortamiento alcanza un nivel crítico, se inducen los mecanismos de senescencia, que reducen la capacidad de división de la célula, la cual es un paso previo para la activación de los mecanismos de apoptosis. En este sentido, los telómeros pueden considerarse estructuras dinámicas que actúan a modo de reloj biológico, en la cual su longitud está en relación directa con el tiempo de vida de las células. La expresión de la telomerasa suele reactivarse en las células tumorales, por lo que se presume que sea la responsable de que estas células puedan dividirse indefinidamente, sin acortamiento de sus cromosomas. Este hecho ha convertido a la telomerasa en un blanco relevante en el desarrollo de quimioterapias en contra del cáncer. La búsqueda de inhibidores eficaces de su actividad, es un aspecto actualmente de intensa investigación. En este sentido, en las últimas décadas se han desarrollado diversas y exitosas estrategias anti-telomerasas. Entre estas destacan: la represión de los genes que la codifican, modificaciones postraduccionales de sus componentes proteicos, la ablación directa de la actividad enzimática y el bloqueo de la accesibilidad a sus sustratos. No obstante, la presencia de esta enzima en células germinales, como en los gametos y en las células madre, fue observada como un obstáculo en este camino. Sin embargo, los telómeros en las células tumorales son significativamente más cortos que

en los gametos y células madre. De tal forma que el acortamiento de los telómeros en las células tumorales, acentuada por la inhibición farmacológica y/o inmunológica de la enzima telomerasa, causa la muerte de estas células primero, mucho antes que las de las células germinales y madres normales. Esta observación sugirió inmediatamente la existencia de una "ventana terapéutica" para un uso seguro de los inhibidores de la telomerasa. Esta estrategia, dirigida a promover la senescencia de las células tumorales, se ha convertido en un procedimiento terapéutico atractivo, por cuanto no sólo bloquea la difusión activa de las células tumorales, sino que también resulta en la muerte de las células del tumor. Como resultado de ello, se activa el mecanismo de apoptosis que elimina las células de forma irreversible. Un aspecto que contribuye a la evaluación de las quimioterapias anti-telomerasa, es el desarrollo de pruebas de laboratorio cada vez más sensibles que miden la actividad de esta enzima, a la par de mejoras en los métodos de preparación de las muestras.

REFERENCIAS

1. Zvereva MI, Shcherbakova D M, Dontsova O A. (2010). Telomerase: Structure, functions, and activity regulation. *Biochemistry (Moscow)*. 2010;75:1563-1583.
2. Zimmermann S, Martens UM. Telomeres and telomerase as targets for cancer therapy. *Cel Mol Life Sci*. 2007;64:906- 921.
3. Shay JW, Wright WE. Role of telomeres and telomerase in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2011;21:349- 353.
4. Ouellette M M, Wright W E, Shay JW. Targeting telomerase-expressing cancer cells. *J Cell Mol Med*. 2011;15:1433- 1442.

CABEZA Y CUELLO

DR. ALIRIO MIJARES BRIÑEZ

VENEZUELA

INTRODUCCIÓN. Los grandes desafíos que enfrentamos los médicos venezolanos en estos tiempos, hace que actualmente los tratamientos novedosos y sofisticados a nuestros pacientes no sólo sean cada día más difíciles de aplicar, sino que la oportunidad que tenemos de actualizarnos y compartir con otros colegas sus experiencias, sobre todo de otras latitudes del planeta sean cada día más difícil. Nosotros los médicos oncólogos no somos la excepción, por el contrario somos unos de los más afectados, y es por ello, que hicimos hacer este gran esfuerzo de contar con invitados de alto renombre, de América, Europa y Venezuela; para contribuir y colocar un granito de arena, tratando de ayudar a esta situación. Agradecemos mucho a los

patrocinantes que no pertenecen a la industria farmacéutica, que lo hicieron posible. Haremos 6 bloques en nuestro programa de cabeza y cuello, los cuales serán divididos en: recientes progresos en el manejo del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, reconstrucción en cirugía oncológica de cabeza y cuello, discutiendo las perspectiva y novedades de colgajos micro perforados, radiocirugía y novedades en radioterapia, hablaremos sobre nuevos progresos en el tratamiento de carcinoma escamoso de laringe y finalmente diversos tópicos actuales en la especialidad, además de la participación final de la industria de medicamentos. Se presentará el trabajo ganador de investigación en cáncer de cabeza y cuello Dr. Esteban Garriga Michelena.

TRASCENDENCIA DEL MANEJO ADECUADO DE LAS MASAS CERVICALES IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS Y PRONÓSTICAS

DR. JESÚS MEDINA

EE.UU

El objetivo de esta presentación es delinear el manejo apropiado de una masa cervical. En la mayoría de los casos el diagnóstico es establecido con una evaluación clínica sistemática y una biopsia por aspiración con aguja. Escisión de la masa cervical es necesaria muy raramente y cuando se hace prematuramente tiene consecuencias desfavorables para el paciente. Cuando el diagnóstico de la masa cervical es carcinoma metastásico, la obtención ordenada de estudios por imagen y endoscopia está orientada a ubicar el tumor primario. La conducta terapéutica y el pronóstico del paciente, los cuales serán esquematizados en detalle, varían

dependiendo de la localización o ausencia de un tumor primario. Manejo del cuello en el cáncer de glándulas salivales mayores. El manejo de los ganglios linfáticos regionales en pacientes con cáncer de las glándulas salivares mayores y que se presentan con metástasis palpables esta bien definido; consiste en la disección del cuello y en la mayoría de los casos radioterapia posoperatoria. En contraste, el manejo del cuello en pacientes en estadio N0 continúa siendo debatido. En esta presentación se discutirá en detalle los argumentos en favor y en contra de las diferentes alternativas usadas en la actualidad en el manejo de estos pacientes.

ENFOQUE ANTIMICROBIANO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO DE CABEZA Y CUELLO PRE Y POSTERIOR A TRATAMIENTO

DRA. RHONDA FLEMING

EE.UU

The presence of squamous cell carcinoma in head and neck and radiotherapy causes alterations in healthy oral and mucosa microflora. Abnormal flora developed due to radiotherapy in mucosa squamous cell carcinoma patients can exacerbate mucositis and can cause systemic infections. The

role of oral micro-organisms in carcinogenesis are gaining interest recently. Abnormal flora in development of second tumor in the field of first tumor is to be established. We are going to talk about the optimal management current pre and post radiotherapy treatment.

CÓMO EVITAR EL SUFRIMIENTO Y LA PÉRDIDA DE COLGAJOS LIBRES EN RECONSTRUCCIÓN DE CABEZA Y CUELLO

DR. ERICK SANTAMARÍA

MÉXICO

En la actualidad, los colgajos libres son la primera opción para reconstruir defectos complejos de cabeza y cuello, debido a sus múltiples ventajas sobre otros colgajos locales o regionales. En los últimos 14 años el autor ha reconstruido 369 pacientes con cáncer de cabeza y cuello usando 391 colgajos libres únicos o múltiples en el mismo paciente. Los colgajos libres más utilizados han sido osteocutáneo de peroné (146), fasciocutáneo radial de antebrazo (51), miocutáneo recto abdominal (43), colgajos deperforantes (72) etc. La adecuada planeación preoperatoria, la selección de vasos receptores sanos y la detección temprana de complicaciones son los principales factores que permiten evitar el sufrimiento y/o pérdida de un colgajo libre. Uso de colgajos perforantes en reconstrucción de

cabeza y cuello. Curva de aprendizaje. Errores comunes. Los colgajos de perforantes han ganado gran popularidad en cirugía reconstructiva porque permiten preservar la integridad de la fascia y músculo a través del cual corre el vaso perforante en el área donadora, disminuyendo así la morbilidad y permitiendo una recuperación posoperatoria más rápida. Asimismo, es factible diseñar "a la medida" un colgajo libre, incluyendo tejidos delgados o ultras delgados muy versátiles y con vascularidad altamente confiable para reconstruir defectos complejos, cerrando en muchos casos en forma primaria el sitio donador. Como sucede con cualquier procedimiento novedoso, existe una curva de aprendizaje para lograr resultados exitosos.

CIRUGÍA PRESERVADORA DE FUNCIÓN COMO TRATAMIENTO INICIAL

DR. JAVIER GAVILÁN

ESPAÑA

En el manejo de los pacientes con cáncer de laringe no existe un tratamiento de elección, sino una elección de tratamientos. Las principales

opciones son la cirugía (abierta o endoscópica) y la radioterapia (sola o en combinación con quimioterapia). La razón fundamental de esta

afirmación se basa en el hecho de que no tratamos “cánceres”, sino “pacientes”. La elección de la modalidad terapéutica más apropiada para cada paciente no puede basarse exclusivamente en clasificaciones clínicas del tipo TNM, estas han sido diseñadas para reportar resultados y no para seleccionar tratamientos. Por consiguiente, a lo largo de esta presentación se describen los procedimientos de cirugía parcial de la laringe que permiten una preservación de las funciones laríngeas, haciendo especial énfasis en el tratamiento de los tumores supraglóticos. Progresos en la evaluación clínica del cuello. Las metástasis ganglionares cervicales son el principal factor pronóstico en los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. En líneas generales, se acepta que la presencia de

adenopatías cervicales metastásicas disminuye la supervivencia en aproximadamente un 50 %. En pacientes previamente tratados con radioterapia y quimioterapia la evaluación del territorio ganglionar cervical se complica de forma sustancial. Junto a las dificultades habituales que presenta la exploración clínica del cuello en pacientes oncológicos, aparecen factores derivados de los cambios inducidos por el tratamiento previo. Edema y fibrosis cervicales provocan importantes dificultades durante la exploración cervical. Esta presentación tiene como finalidad aportar algunas claves que permitan mejorar el diagnóstico cervical en pacientes con carcinomas epidermoides de cabeza y cuello previamente tratados con radioterapia y quimioterapia.

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES EN CIRUGÍA LARÍNGEA DE RESCATE

DR. ASHOK SHAHA

EE.UU

The salvage laryngectomy is generally advised when the patients have persistent or recurrent disease after chemoradiation, however, the complications in this group are quite high. The major complications are related to pharyngeal fistula, wound necrosis, carotid blow-out, pharyngeal stricture, and long-term dysphagia requiring gastrostomy tube. Some of the tips and tricks to avoid these major complications include a variety of techniques are well described in the literature for reconstruction after total laryngectomy and pharyngectomy which include pectoralis myocutaneous flap reconstruction for partial pharyngeal defect, radial free flap reconstruction, and anterior thigh flap reconstruction, or jejunal replacement. Disección programada de cuello después de quimioterapia y radioterapia en la era CT-PET. In the recent

past, there has been a practice of performing neck dissection after chemoradiation therapy for patients presented with N2 and N3 disease. It was quite apparent initially that several of these patients had non-viable tumor and a question was raised that do we really need to perform neck dissection on every patient undergoing chemoradiation therapy. Since the PET scan became popular, there was a general consensus to follow these patients with a PET scan. Generally, the PET scan is recommended: 3-4 months after completion of chemoradiation therapy and evaluate whether there is a PET positive disease. We prefer a PET scan performed 3-4 months after the completion of treatment and if there is a strong suspicion of persistent disease on PET scan to do a neck dissection otherwise continue to monitor the patient. This approach clearly

has changed our philosophy in the management of advance head and neck cancer and neck disease. Cirugía tiroidea en la era robótica. The thyroid surgery has been practiced and perfected since the time of Theodore Kocher with overall excellent outcome, minimal morbidity and insignificant mortality. In the last two decades, there has been considerable interest in minimally

invasive thyroid surgery which includes small incision thyroid surgery, thyroid surgery under local anesthesia, thyroid surgery as an outpatient procedure, and endoscopic thyroidectomy. An oncologic thyroid surgeon needs to be critical of these surgical procedures prior to its routine use in the management of patients with thyroid cancer.

NUEVOS AVANCES EN BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

DR.ADEL EL-NAGGAR

EE.UU

Que hay de nuevo en el estudio de los genes supresores tumorales, los cuales contribuyen al desarrollo de células tumorales una vez que han sido alterados sus mecanismos de control por cambios estructurales o regulatorios específicos. Evaluar la oncogénesis como fenómeno responsable de las alteraciones en el control de la proliferación y diferenciación celular en el que se afecta la relación armónica entre la célula y el ecosistema tisular como dos eventos con equitativa responsabilidad en la oncogénesis por lo que se ha sugerido la existencia de un efecto cooperativo entre estos fenómenos. Evolución

de las anomalías laríngeas asociadas con la progresión de lesiones pre-invasoras a carcinoma. Se realizará una revisión actualizada y enfoque molecular de los oncogenes en su dinámica a la transformación maligna; teniendo en cuenta su concepto, clasificación, función e importancia médica terapéutica. Igualmente estos fenómenos relacionados a las lesiones papilomatosas pre malignas y su progresión a carcinoma en la laringe, todo esto en el entendimiento de la dinámica neoplásica y su consideración en el momento de sugerir tratamiento.

IMPLICACIONES DE LA HIPOXIA NUTRICIÓN EN EL TRATAMIENTO RADIANTE DE CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO

DR. SHIYU SONG

EE.UU

It is well established hypoxic cells are more resistant to radiation cell killing. Abundant

clinical evidences show that low Hb (<11-13 mg/mL depending on studies) or low pO₂ (less than 2.5-10 mm Hg) is associated with

poor tumor control and survival in head and neck cancer patients. Oxygen and nutrients are quickly consumed by the highly proliferating tumor cells and the cells beyond 75-15 um from the vessels are depleted of oxygen and either

stop proliferating or die (necrosis). The cells that survive are hypoxic and become radio-resistant. These could be the source of future tumor recurrence. Importantly, recent evidences suggest that hypoxic microenvironment promotes a more aggressive and metastatic tumor cell population. Cuando añadir quimioterapia al tratamiento radiante en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello. The treatment of head and neck has experienced significant paradigm shift in the last decade, chemotherapy has become a component of standard therapy. Most

importantly, there is no side-by-side comparison of induction vs. concurrent chemoradiation therapy. Bulky and unresectable disease and those with high risk for distant metastasis might be appropriate candidates for induction chemotherapy. However, combined analysis of the 2 studies demonstrated the survival benefits of concurrent chemoradiation are limited to those with 2 high risk pathologic factors, i.e., positive margins and nodal involvement with extracapsular extension.

PROGRAMAS PRESERVADORES DE LARINGE ¿ADÓNDE VAMOS?

DR. RAÚL VERA GIMÓN

VENEZUELA

Desde el advenimiento del trabajo del Grupo de Veteranos en Estados Unidos hasta la evolución en el manejo óptimo actual del carcinoma escamoso

de laringe con quimioterapia y perspectivas con nuevas posibles drogas sensibilizantes.

MANEJO DE LAS SECUELAS POSTERIOR A PAROTIDECTOMÍA

DR. RAFAEL CASANOVA

VENEZUELA

Distintas eventualidades que se pueden presentar posterior a realización de la parotidectomía, como parálisis facial, total o de alguna de las ramas y por ende las consecuencias

de la misma; además de corrección de secuelas posquirúrgicas, como la depresión cicatricial, sobre todo en caso de parotidectomía total, además de otros tópicos.

RADIOCIRUGÍA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

DR. ANDRÉS VERA GIMÓN

VENEZUELA

Se evaluará el uso de la radiocirugía guiada por imagen como método eficaz para lograr el alivio de dolor y control local del tumor. La radiocirugía proporciona excelente preservación funcional

y estética con mínima tasa de complicaciones y se discutirá su uso en casos seleccionados y recurrentes de cáncer de cabeza y cuello.

CALIDAD DE VIDA REHABILITACIÓN FONATORIA Y DEGLUTORIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE LARINGE

LIC. ANA ILSE ARRAGA

VENEZUELA

La actuación fonoaudiológica, debe iniciarse antes, durante y después de los tratamientos de cirugía quimioterapia y radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello, ello propende a la reducción y/o adaptación de las alteraciones de la comunicación oral y/o deglución; la práctica clínica de los grandes centros mundiales que atienden cáncer (como por ejemplo el hospital

del cáncer AC Camargo -Sao Paulo. Brasil) muestra evidencias y sugieren beneficios para los pacientes en términos de una mejor adaptación a las secuelas luego de la finalización de los tratamientos. Se evaluará la importancia del apoyo del especialista en rehabilitación, para reducir al mínimo las consecuencias del tratamiento.

PET SCAN PARÁMETROS IMAGINOLÓGICOS RELEVANTES PARA EVALUACIÓN DE RESPUESTA DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA Y RADIACIÓN

DRA. MARÍA J BASTIANELLO

ARGENTINA

Desde la creación de este sofisticado método de estudio, numerosos trabajos de investigación se han desarrollado, acerca de su uso tanto desde la evaluación de metástasis de primario

desconocido, hasta el control, seguimiento y evaluación del paciente con diagnóstico de carcinoma epitelial además del tiempo ideal de realizarlo posterior al tratamiento oncológico.

PAPEL ACTUAL DE LA CITOLOGÍA EN BASE LÍQUIDA EN LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

DRA. MIRIAM GÓMEZ

VENEZUELA

Evaluar el uso de ThinPrep o citología en base líquida, en punción con aguja fina de tumores en el área de cabeza y cuello, evaluando celularidad,

adecuado material y comparando sensibilidad, especificidad y valores predictivos con respecto al procesamiento en extendidos citológicos.

VIDEODEGLUTOSCOPIA UTILIDAD PRÁCTICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

DRA. MÓNICA SAAVEDRA ORTEGA

VENEZUELA

En el tratamiento del cáncer en cabeza y cuello es común la presencia de disfagia, es decir la alteración en el acto de la deglución que dificulte o impida la ingestión oral segura, eficiente y confortable. Se divide en orofaríngea y esofágica. Existen otras etiologías y los objetivos de la misma son: observación estructural y funcional,

evaluación de la sensibilidad faríngeo-laríngea, deglución en sus fases oral-faríngea, eficacia de las maniobras posturales y paso laríngeo de alimentos, en conclusión nos permite evaluar el estado estructural y funcional de la orofaringe. En base a los hallazgos se orienta el tratamiento del paciente.

VPH Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN VENEZUELA

DRA. PAULA CORTIÑAS

VENEZUELA

Hasta la fecha, no se ha evaluado la distribución de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) en pacientes con cáncer de cuello uterino y patología preinvasiva en todas las regiones de Venezuela. Para un informe reciente del HPV Centre de la OMS (1), no existen datos disponibles en lo referente a la distribución de tipos de VPH en las mujeres con citologías normales, lesiones pre-invasoras y cáncer de cuello uterino. Por esta razón el Grupo Venezolano de Investigación Independiente en VPH inició en febrero de 2010 y concluyó en abril de 2012 el estudio: "Human papillomavirus in invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3 in Venezuela: A cross-sectional study", actualmente en prensa. Este estudio, con sede en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti" y el Instituto de Venezolano de Investigaciones Científicas

(IVIC), es el primero realizado a nivel nacional y evaluaron las muestras de biopsias en parafina de 344 pacientes de 29 centros asistenciales en 24 estados de la nación. Sus resultados, los cuales serán presentados por primera vez en esta conferencia, tiene como el fin dar a conocer la distribución de los distintos tipos de VPH, lo que permitirá considerar el beneficio de una eventual aprobación del uso de la vacuna profiláctica en Venezuela y la posibilidad de evaluar la utilización de la pesquisa basada en la determinación de ADN viral.

REFERENCIA

1. HPV. Centre of OMS. Disponible en: URL: <http://www.who.int/hvpcentre>.

CIRUGÍA PRESERVADORA DE FERTILIDAD, PRESERVACIÓN DE NERVIOS ¿ES POSIBLE UNA CIRUGÍA MENOS RADICAL?

DR. JORGE SÁNCHEZ-LANDER

VENEZUELA

Para el año 2008 se diagnosticaron 3785 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en Venezuela y de los cuales 1764 correspondieron a mujeres menores de 45 años (46%), muchas de ellas sin haber completado sus deseos de descendencia.

El tratamiento convencional del cáncer de cuello uterino, conlleva necesariamente a un estado de infertilidad permanente, es por esta razón que el advenimiento de técnicas de preservación de la fertilidad significa un verdadero avance en

las opciones de tratamiento de la enfermedad estadio IA2 hasta el estadio IB1. Asimismo, la histerectomía radical se ha relacionado con secuelas posoperatorias temporales y permanentes en la esfera gastrointestinal, urinaria y sexual que disminuyen significativamente la calidad de vida de las pacientes tratadas. En esta

conferencia se revisará la anatomía de los plexos nerviosos pelvianos, los aspectos relacionados con la cirugía preservadora de fertilidad y de función nerviosa, así como los resultados en cuanto a control local y regional de la enfermedad y la disminución de la morbilidad atribuible a la cirugía.

IMPACTO DE LA LINFADENECTOMÍA EN CÁNCER DE ENDOMETRIO EVIDENCIA ACTUAL

DR. JORGE SÁNCHEZ-LANDER

VENEZUELA

Los procedimientos de disección ganglionar forman parte esencial de casi todas las operaciones radicales para la estadiación y/o tratamiento de los tumores sólidos. Si la linfadenectomía es un procedimiento aceptado en el tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio, es bien conocido que en la mayoría de los estadios tempranos la biopsia final de los ganglios

extirpados resulta frecuentemente negativa, considerándose un procedimiento innecesario y con una morbilidad no despreciable. Esta conferencia se dedicará a la revisión de los posibles escenarios en relación a la linfadenectomía en el cáncer endometrial y especialmente un análisis sobre el valor terapéutico de la misma.

DESARROLLO Y APLICACIÓN DE LA NANOINMUNOLOGÍA CONTRA EL CÁNCER

DR. RODOLFO FERNÁNDEZ-GÓMEZ

FUNDACIÓN IDEA, VENEZUELA

Nano es una unidad de medida del orden de mil millonésima partes de un metro, y se abrevia como nm. En ese sentido, recordemos que un eritrocito equivale a 10 000 nm, una bacteria puede llegar a alcanzar los 1 000 nm, un herpes virus es del orden de los 100 nm, una hebra de ADN es aproximadamente 1 nm, y un átomo de hidrógeno corresponde a 0,1 nm; por lo cual, es una dimensión de trabajo a nivel de átomo o de molécula, al permitirnos cuantificar procesos que ocurren en la naturaleza, lo cual facilita a los

investigadores, manipular, organizar, modificar, transformar o fabricar artefactos específicos y particulares, de gran alcance. De este modo, se puede “viajar” en el nanomundo, y descubrir e interpretar fenómenos y propiedades de la materia que son desconocidos, dando origen a lo que hoy en día se conoce como nanotecnología. El uso de la nanotecnología en medicina es reciente y hoy en día, representa un campo de investigación, desarrollo e innovación, al poder trabajar a nivel celular o subcelular, así como de comprender las

interacciones molécula-molécula, claves en los procesos patológicos que afectan al ser humano, por ello, su potencial uso contra el cáncer. En el 2004, el Instituto Nacional de Salud (NIH) y el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos, publicaron un libro titulado: “Nanotecnología y Cáncer: ir a lo pequeño, para lograr grandes avances. Aplicación de la Nanotecnología con el propósito de mejorar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento del cáncer, donde se señala que “con el propósito de reducir las muertes y el sufrimiento provocado por el cáncer, para el 2015, el NCI se compromete a centrar sus esfuerzos para emplear la nanotecnología, la cual generará un cambio radical a la forma de diagnosticar, de observar y de tratar el cáncer, mediante el uso de nanodispositivos capaces de detectar ésta enfermedad en sus primeras etapas, o de ubicar el tejido canceroso en el individuo, o la descarga de drogas y su efecto en las células malignas”.

Entre los diversos tratamientos para el cáncer, figura la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia, los cuales se complementan con el uso, cada vez más importante y creciente, de terapias biológicas o inmunoterapia, la cual actúa sobre el sistema inmune del individuo, directa o indirectamente, activándolo o inhibiéndolo, mediante el uso de interferones, citoquinas, vacunas tumor específicas, factores hematopoyéticos de crecimiento, terapia génica o sustancias inmunomoduladoras no específicas. Sin embargo, al igual que otros tratamientos, la inmunoterapia también genera efectos secundarios, como por ejemplo, fiebre, fatiga, mialgias, escalofríos, náuseas, vómitos, dolor en articulaciones y falta de apetito, entre otros. Justo en este punto, la nanotecnología puede mejorar los tratamientos actuales, es decir, reducir el efecto secundario, así como disminuir los costos y la cantidad de agentes terapéuticos a ser suministrados al paciente, ser más específicos y mejor diseñados para que actúen directamente en células malignas, generando de ésta manera, un tratamiento efectivo. En 1989, en la

Universidad Libre de Bruselas, el grupo dirigido por el Dr. Raymond Hamers descubrieron un tipo de anticuerpo (Ac) presentes en el suero de camélidos, cuya característica fundamental es que tienen 2 cadenas pesadas, con una región hipervariable (VHH) simples. Empleando técnicas especiales de biología molecular, la estructuras proteicas recombinantes de la región VHH, cuyas dimensiones son del orden de 2,5 nm de diámetro y 4 nm de largo, con un peso molecular de 15 kDa, lo cual significó una alternativa innovadora, a la cual se le denominó nanoanticuerpos.

Ahora bien, si se conoce la estructura molecular de la región variable de la inmunoglobulina, la cual se puede modificar mediante técnicas moleculares, y además, se sabe cuales son las propiedades del antígeno, los nanoanticuerpos se convierten en bioinstrumentos idóneos como agentes terapéuticos, es por ello que se incluyen dentro de las disciplinas de la nanotecnología y podría ser considerado como una subdivisión de la inmunología, la nanoimmunología. Los nanoanticuerpos o VHH, pueden ser clonados y expresarse eficazmente en sistemas de fagos, levaduras o ribosoma display. Por otra parte, debido a la dimensión del anticuerpo, éste puede penetrar a los sitios activos de las enzimas o en las hendiduras celulares. Se debe tener especial atención que los nanoanticuerpos no son hidrófobos, son resistentes a temperaturas elevadas y a pH ácidos, y luego de un adecuado diseño molecular, puede reconocer un amplio espectro de antígenos, con una excelente afinidad. Asimismo, por su condición soluble puede atravesar la membrana lipídica de las células y la barrera hematoencefálica. Adicionalmente, los VHH pueden configurarse con propiedades del sistema de histocompatibilidad humano, lo cual no genera respuestas inmunes adversas al ser administrados por vía parenteral.

En oncología, los nanoanticuerpos han dado resultados prometedores, por ejemplo, los VHH dirigidos contra el antígeno carcinoembrionario

(CEA), se ha conjugado a la enzima B-lactamasa, la cual tiene la capacidad de convertir un profármaco no tóxico, inyectado, en un fármaco tóxico que actúa específicamente sobre células tumorales, provocando su eliminación

Otro ejemplo de terapia oncológica, son los nanoanticuerpos dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el cual bloquea la unión del factor de crecimiento epidérmico (EGF), de esta manera se pueden tratar tumores sólidos. Actualmente en diversos países se está generando una importante plataforma tecnológica para la producción de nanoanticuerpos, entre esos países están Argentina, Canadá, Emiratos Árabes, Qatar, Argelia y China, pero el caso más importante, es la empresa ubicada en Bélgica, llamada Ablynx[®], quien posee la mayor cantidad de registros o patentes para explotación de éstos bioinstrumentos, con 25 proyectos, y 7 nanoanticuerpos que actualmente están siendo ensayados en distintas fases clínicas.

Para la fecha, Ablynx[®] ha generado nanoanticuerpos contra más de 235 enfermedades distintas y ha producido antagonistas in vitro contra 38 blancos distintos. Como ejemplo podemos mencionar el nanoanticuerpo ALX-0141, el cual ha completado el ensayo clínico de la fase I, y el mismo fue diseñado para evitar la pérdida ósea, patología que está asociada con procesos posmenopáusicos como la osteoporosis, artritis reumatoide, cáncer y ciertas drogas. En el país existe el potencial para poder abordar el problema del cáncer y otras enfermedades, sin embargo la sub-utilización de las capacidades, ya sea a nivel de talento humano, como las relacionadas al desarrollo tecnológico, responde a una débil implementación de políticas públicas, que sean claras y precisas, tanto para el sector de salud, como para el sector científico

tecnológico. Ahora bien, es importante señalar, que en el laboratorio de inmunoproducción en la Fundación IDEA, organismo adscrito al Ministerio de Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Innovación, hemos iniciado una serie de trabajos y de cooperaciones con la Universidad Libre de Bruzela, en Bélgica, y la Universidad Experimental Simón Rodríguez, con el propósito de dar inicio a la conformación de una plataforma tecnológica que facilite la producción de nanoanticuerpos, tanto para diagnóstico como con fines terapéuticos.

REFERENCIAS

1. National Cancer Nanotechnology, going small for big advances. Using nanotechnology to advance cancer diagnosis, prevention and treatment. 2004. Disponible en: URL: http://nano.cancer.gov/objects/pdfs/Cancer_brochure_091609-508.pdf.
2. Van Bockstaele F, Holz JB, Revets H. The development of nanobodies for therapeutic applications. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(11):1212-1224.
3. Muyldermans S, Baral TN, Retamozzo VC, De Baetselier P, De Genst E, Kinne J, et al. Camelid immunoglobulins and nanobody technology. *Vet Immunol Immunopathol*. 2009;128(1-3):178-183.
4. Majidi J, Barar J, Baradaran B, Abdolalizadeh J, Omid Y. Target therapy of cancer: Implementation of monoclonal antibodies and nanobodies. *Hum Antibodies*. 2009;18(3):81-100.
5. Roovers RC, van Dongen G, Henegouwen P. Nanobodies in therapeutic applications. *Curr Opin Mol Ther*. 2007;9(4):327-335.
6. Wolfson W. Ablynx makes nanobodies from llama bodies. *Chem Biol*. 2006;13:1243-1244.
7. Gibbs WW. Nanobodies. *Sci Am*. 2005;293(2):78-83.
8. Omidfar K, Rasaei MJ, Modjtahedi H, Forouzandeh M, Taghikhani M, Golmakani N. Production of a novel camel single-domain antibody specific for the type III mutant EGFR. *Tumour Biol*. 2004;25(5-6):296-305.

IDENTIFICACIÓN Y USO DE BIOMARCADORES MOLECULARES PARA EL DIAGNÓSTICO Y CARACTERIZACIÓN DEL CÁNCER

DR. IVÁN GALINDO CASTRO

FUNDACIÓN IDEA, VENEZUELA

La transformación maligna de las células y el desarrollo del cáncer surge como la consecuencia de la acumulación en el tiempo de eventos genéticos y epigenéticos de variado origen cuya expresión tiene un alto grado de afectación por parte del entorno micro y macroambiental. El diagnóstico temprano de estas transformaciones representa un elemento clave para mejorar enormemente el pronóstico de un gran número de pacientes. En la última década, buena parte del interés de los investigadores se ha centrado en la búsqueda e identificación de nuevos biomarcadores con potencial utilidad para abordar la gran diversidad de los casos clínicos que manifiestan un cáncer. Este interés se vio fortalecido con la culminación del proyecto del genoma humano y el progreso de disciplinas como la genómica y la proteómica, capaces de generar una enorme data con particular relevancia médica. La posibilidad de identificar nuevos biomarcadores o indicadores moleculares específicos para el diagnóstico temprano, la caracterización y el pronóstico del cáncer representa un aporte potencial muy importante gracias al enorme progreso en el desarrollo de estas metodologías ómicas. En los años recientes se ha hecho un gran esfuerzo para estudiar tanto el origen como la progresión del cáncer, a través de la identificación de actores claves en esos procesos mediante el seguimiento simultáneo

de cientos o miles de genes y proteínas. Entre los distintos tipos de cáncer, particularmente el cáncer pulmonar es uno de los que muestra la mayor tasa de mortalidad por la falta de marcadores para su diagnóstico temprano y la carencia de tratamientos efectivos. Muchos marcadores basados en el ADN tales como la hipermetilación de promotores y la presencia de mutaciones en muy diversas regiones de los genes se han asociado con el origen y desarrollo del cáncer. Sin embargo, todavía son muy pocas las aplicaciones con una clara relevancia clínica, debido a su insuficiente validación en términos de sensibilidad, especificidad y/o reproducibilidad para ser usada de manera generalizada y confiable. En esta charla se describirán los principales retos que aún persisten en la identificación y desarrollo de biomarcadores para el cáncer mediante la integración de la data proveniente de la genómica y la proteómica y su correlación con la data clínica. Esta aproximación está haciendo posible la identificación de genes y proteínas que intervienen en la carcinogénesis a través de sus muy complejas interacciones. En ese sentido, tal parece que las disciplinas ómicas están tomando un papel protagónico a la hora de comprender, diagnosticar y aplicar el tratamiento más adecuado a los pacientes con distintas manifestaciones de cáncer.

ANGIOGÉNESIS EN OSTEOSARCOMAS

DR. JOSÉ DAVID MOTA GAMBOA

VENEZUELA

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en niños y adolescentes. Se caracteriza por la formación de hueso inmaduro y osteoide. La mayoría de estas neoplasias son de alto grado histológico y con tendencia a producir metástasis pulmonares. El crecimiento y diseminación de los osteosarcomas dependen del proceso angiogénico mediado por los factores proangiogénicos y del balance entre los estimuladores e inhibidores de la angiogénesis⁽¹⁾. La expresión de moléculas envueltas en la inducción vascular tales como factores de crecimiento (VEGF, b-FGF), receptores, proteasas, moléculas de adhesión y componentes de la matriz extracelular se han estudiado en osteosarcomas y se ha demostrado la relación que mantienen con la densidad microvascular (DMV), el grado histológico del tumor y el pronóstico del paciente. Estas evidencias han demostrado el papel de la angiogénesis en el comportamiento de los osteosarcomas y han impulsado el uso de terapia antiangiogénica en estos tumores. Los factores angiogénicos presentes en las células tumorales y en las células estromales e inflamatorias que acompañan al tumor tienen la capacidad de estimular las células endoteliales para que inicien la migración necesaria para la formación de vasos. El VEGF es uno de los más potentes factores angiogénicos, este y otros factores de crecimiento al actuar sobre receptores localizados en las células endoteliales son capaces de iniciar la cascada de señalizaciones que promueve la angiogénesis.

Los osteosarcomas son tumores mesenquimáticos formadores de hueso cuyas células adoptan características que le confieren un alto grado de malignidad en la mayoría de los casos. La vascularización de estas neoplasias es variable, los condroblásticos usualmente presentan menor densidad microvascular y los osteoblásticos, fibrohistiocíticos y telangiectásicos suelen mostrar mayor neovascularización, necrosis y hemorragia. El índice de la densidad microvascular es el parámetro morfológico que nos permite evaluar el grado de la angiogénesis

en los tumores. Yang y col.⁽²⁾ observaron sobreexpresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en 74 % de 58 osteosarcomas con el uso de inmunohistoquímica y FISH, esto se correlacionó con una amplificación del gen de VEGF, incremento en la densidad de la microvasculatura y con disminución de la supervivencia libre de enfermedad en estos pacientes. Otros investigadores han coincidido en la conclusión de que la supervivencia de los pacientes está relacionada significativamente con la expresión de VEGF en las células del osteosarcoma^(3,4). En osteosarcomas se ha observado que la vascularización del tumor va a depender del tipo de VEGF y de sus receptores. Estos tumores suelen expresar VEGF121, VEGF165 y VEGF189. Se ha demostrado⁽⁵⁾ que los osteosarcomas que expresan la isoform VEGF165 presentan mayor vascularización que los osteosarcomas que no expresan este tipo de VEGF y al mismo tiempo se demostró que los osteosarcomas con expresión de VEGF165 mostraban mayor tendencia a las metástasis pulmonares y como consecuencia de esto un peor pronóstico.

El índice de la densidad microvascular en opinión de distintos investigadores se ha asociado con un peor pronóstico cuando se les compara con los pacientes que presentan tumores con menor densidad microvascular^(6,7). En otros estudios por el contrario se ha encontrado que los pacientes cuyos tumores mostraban incremento de la angiogénesis respondían mejor a la quimioterapia y por ende presentaban mejor sobrevida⁽⁸⁾, mientras que en otros trabajos no se observó ninguna asociación entre la densidad microvascular tumoral y el pronóstico de los pacientes con osteosarcomas^(9,10). La capacidad de las células del osteosarcoma para migrar a través de la matriz extracelular e invadir los vasos generados a su alrededor va a depender no sólo del efecto del VEGF sino que se necesita de la contribución de varios factores como las metaloproteinasas liberadas, activación de vías de señalización mediadas por Wnt-beta catenina,

Src-quinasa y Notch. Estos factores así como la inhibición de la apoptosis y la resistencia a la anoikis, permiten la progresión del osteosarcoma y la producción de metástasis (1). Como la angiogénesis es un factor importante para el crecimiento y progresión del tumor se han intentado distintas modalidades de tratamientos para inhibir la neovascularización con la intención de disminuir los efectos que ocasionan estos tumores especialmente el desarrollo de metástasis^(11,12).

REFERENCIAS

1. Ando K, Mori K, Verrecchia F, Marc B, Rédini F, Heymann D. Molecular alteration associated with osteosarcoma development. *Sarcoma*. 2012;2012:523432.
2. Yang J, Yang D, Sun Y, Sun B, Wang G, Trent JC, et al. Genetic amplification of the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways genes, including VEGFA, in human osteosarcoma. *Cancer*. 2011;117:4925-4938.
3. Lugowska I, Wozniack W, Klepacka T, Michalak E, Szamotulska K. A prognostic evaluation of vascular endothelial growth factor in children and young adults with osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:63-68
4. Kaya M, Wada T, Akatsuka T, Kawaguchi S, Nagoya S, Shindoh M, et al. Vascular endothelial growth factor expression in untreated osteosarcoma is predictive of pulmonary metastasis and poor prognosis. *Clin Cancer Res*. 2000;6:572-577.
5. Lee YH, Tokunaga T, Oshika Y, Yanagisawa K, Tomisawa M, Fukuda H. Cell-retained isoforms of vascular endothelial growth factor (VEGF) are correlated with poor prognosis in osteosarcoma. *Europ J Cancer*. 1999;35:1089-1093.
6. Eugene TH, Ojaime J, Kitagawa Y, Choong P. Outcome of patients with osteosarcoma over 40 years of age: Is angiogenesis a marker of survival? *Int Semin Surg Oncol*. 2006;3:7-16.
7. Mikulic D, IlliC I, Cepulic M, Orlic D, Giljevic JS, Seiwerth S. Tumor angiogenesis and outcome in osteosarcoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21:611-619.
8. Kreuter M, Bieker R, Bielack SS, Auras T, Buerger H, Gosheger G. Prognostic relevance of increased angiogenesis in osteosarcoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:8531-8537.
9. Mantadakis E, Kim G, Reisch J, McHard K, Maale G, Leavey PJ, et al. Lack of prognostic significance of intratumoral angiogenesis in non metastatic osteosarcoma. *JPediatr Hematol Oncol*. 2001;23:286-289.
10. Sznurkowska K, Lenckowski R, Popadiuk S, Szumerska M, Renke J, Korzon M. Assessment of angiogenesis in children's osteosarcoma. *Med Wieku Rozwoj*. 2006;10:737-744.
11. Quan GM, Choong PF. Anti-angiogenic therapy for osteosarcoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2006;25:707-713.
12. Yin D, Jia T, Gong W, Yu H, Wooley PH, Mott MP, et al. VEGF blockade decelerates the growth of a murine experimental osteosarcoma. *Int J Oncol*. 2008;33:253-259.

DOLOR ONCOLÓGICO VISIÓN DEL ALGÓLOGO

DRA. ELOYMAR RIVERO

VENEZUELA

El dolor es uno de los síntomas más comunes en los pacientes oncológicos. No existen reportes concluyentes acerca del número de individuos que sufren dolor por esta enfermedad. La OMS (Organización Mundial de la Salud) considera al dolor severo secundario por cáncer un problema

de salud pública en el mundo. Estadísticas de la OMS demuestran que los pacientes con cáncer experimentan dolor debido principalmente a la falta de disponibilidad de analgésicos opioides o a su mala administración. El dolor puede ser secundario a la infiltración directa del tumor

(75 %-80 %) o al tratamiento (15 %-19 %). La prevalencia del dolor en los pacientes con cáncer depende por tanto de diversos factores, como el tipo de neoplasia, etapa clínica, presencia de metástasis y modalidad terapéutica. En una revisión sistemática reciente con 52 estudios, la prevalencia de dolor por cáncer fue reportada en cuatro sub-grupos de pacientes: pacientes después de tratamiento curativo 33 %, pacientes en tratamiento para el cáncer 59 %, pacientes con enfermedad avanzada o metastásica 64 % y pacientes con diferentes estadios de enfermedad 53 %.

El dolor oncológico según el mecanismo fisiopatológico involucrado involucrado puede ser clasificado en: dolor nociceptivo y dolor neuropático. El dolor nociceptivo según la estructura afectada puede a su vez dividirse en somático y visceral. El dolor somático por cáncer puede ser causado por invasión neoplásica del hueso, articulación, músculo o tejido conectivo. La masa tumoral genera y estimula la producción local de mediadores inflamatorios causando la subsecuente activación de nociceptores periféricos. Otra fuente de dolor oncológico somático son las fracturas óseas, el dolor posterior a incisión quirúrgica y los síndromes dolorosos por quimioterapia y radioterapia. El síndrome somático de mayor prevalencia es el relacionado con las metástasis óseas.

El dolor oncológico nociceptivo visceral se produce como consecuencia de la activación de dos diferentes clases de receptores los cuales están relacionados con los estímulos mecánicos como la tracción y están involucrados en la señalización periférica de los estímulos nocivos en las vísceras. Los datos experimentales sugieren que las vísceras contienen aferentes nociceptivos que normalmente son considerados silentes. En presencia de inflamación local o lesión tisular estos aferentes se sensibilizan y responden a estímulos naturales previamente inocuos. Los estímulos adecuados que inducen el dolor visceral son la distensión, la isquemia

y la inflamación.

Los órganos huecos como el colon son muy sensibles a la distensión luminal o a la inflamación pero son totalmente insensibles a los cortes o quemaduras. Los órganos sólidos son menos sensibles, mientras que las membranas serosas de los órganos huecos son más sensibles.

La información sensorial visceral es transmitida desde la periferia por fibras aferentes en los nervios simpáticos y parasimpáticos. El dolor neuropático se produce por daño o inflamación en el sistema nervioso central o periférico. En pacientes con cáncer, el dolor neuropático periférico puede ser causado directamente por infiltración o compresión del nervio por el tumor o indirectamente por los tratamientos del cáncer como la quimioterapia y la radioterapia.

En pacientes debilitados, el Herpes Zoster es común y puede complicarse con una neuralgia posherpética. El dolor neuropático suele caracterizarse por dolor quemante, hiperalgesia y alodinia y los mecanismos fisiopatológicos envueltos son múltiples y complejos.

El tratamiento del dolor nociceptivo por cáncer generalmente se basa en la escalera analgésica de la OMS, lineamientos con los cuales se logra controlar el 80 % del dolor por cáncer. El dolor óseo y neuropático inducido por cáncer frecuentemente son más difíciles de tratar y requieren diferentes abordajes terapéuticos.

Existe actualmente una amplia variedad de fármacos que pueden ser utilizados en el dolor por cáncer como los analgésicos no opioides, AINEs, analgésicos opioides y neuromoduladores. Las vías de administración son múltiples e incluyen la vía oral, subcutánea y endovenosa. Algunos casos pueden requerir sistemas de administración como bombas de infusión continua elastoméricas o bombas de PCA (analgesia controlada por el paciente). Un bajo porcentaje de pacientes requieren de técnicas de intervencionismo como lo son la analgesia neuroaxial o los procedimientos líticos.

REFERENCIAS

1. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Hawson G, et al. Palliat Med. 2004;18(3):177-183.
2. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, et al. Prevalence of pain with cancer. Ann Oncol. 2007;18:1437-1449.
3. Laird B, Colvin L, Fallon M. Management of cancer pain. Eur J Cancer. 2008;44(8):1078-1082.
4. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol. 2010;9:807-819.
5. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. 2a edición. Ginebra, Suiza. 1996.
6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clinical. 2011;61:69-90.
7. Haanapaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. Pain. 2011;152:14-27.

PATOLOGÍA TUMORAL CEREBRAL: RECONOCIENDO IN-VIVO SUS FENOTIPOS GLUCOLÍTICO, PROLIFERATIVO, HIPÓXICO Y APOPTÓTICO EN IMÁGENES MOLECULARES

DR. VICTOR H GERBAUDO

EE.UU

In the past two decades, PET imaging has evolved into a technique of proven clinical value and substantial clinical potential addressing important aspects of the daily management of cancer patients. Its inherent ability to interrogate the biologic behavior of neoplastic molecular pathways in one whole-body scan has made it a very important and in some cases an indispensable, diagnostic and staging tool for cancer patients. The end result has been its significant impact in the medical management of these patients.

As it is already known, the brain's main energy source is glucose, and therefore, 18F-FDG uptake is high in the normal cortex which may affect the accuracy of brain tumor detection, even on the most experienced hands. Furthermore,

certain cancer cells do not metabolize glucose and rely on alternative fuel sources, the detailed characterization of which may be interrogated with other radiotracers beyond 18F-FDG. These other radioactive probes allow for higher specificity into the functional status of other molecular targets of brain tumor cell metabolism and its microenvironment, such as amino acid transport, programmed cell death, cellular proliferation, tumor perfusion and angiogenesis, as well as hypoxia, amongst others.

This presentation will discuss the contribution of molecular imaging to the daily clinical management of patients with brain tumors. Emphasis will be placed on the synergistic role played by fusion imaging as anatomy meets function in the setting of tumor aggressiveness.

DE DIMENSIONES TUMORALES A VÍAS MOLECULARES: MONITOREANDO LA RESPUESTA TUMORAL AL TRATAMIENTO CON PET/CT: ¿CÓMO, CUANDO Y PORQUÉ?

DR. VICTOR H GERBAUDO

EE. UU

The most commonly used method in clinical oncology for the evaluation of tumor response to therapy is the assessment of change in lesion size as it compares to its pre-therapeutic measurement. However, in some cases, tumor size does not accurately represent the number of residual viable cells in the mass due to treatment-induced alterations in tumor tissue. In this setting the limitations of conventional anatomic-based imaging modalities (i.e. CT, MRI) are well known, especially when attempting to differentiate residual tumor viability from fibrosis and/or necrosis following therapy. Furthermore, the estimation of response based on “anatomic” size only, might also be limited by the slow rate of growth of non-responding tumors; by the slow rate of involution of those responding, or by the lack of change in size despite the death of tumor cells. Therefore, there is a growing need to incorporate biologically relevant functional and prognostic information in the response evaluation criteria. Specificity has been shown to increase when using functional imaging techniques such as 18F-FDG-PET as a complementary modality to CT and/or MRI for the evaluation of tumor response to therapy.

The inherent properties of PET as a metabolic-based imaging modality allow for the in-vivo qualitative and quantitative assay of biochemical events in tumor tissue. The assessment of tumor metabolic response to therapy by PET is uncoupled from changes in lesion size or composition, and it could become the new standard for certain tumor types. Tumor response to therapy is dependent on the number of tumor cells that are sensitive to the treating agent. The hypermetabolic phenotype of malignant cells is represented by an increased rate of glycolysis, as well as augmented nucleic acid and amino acid transport. 18F-FDG uptake in the untreated state has been shown to be related to the number of

viable cells present in tumor tissue. Provided that enough time has elapsed after treatment, those tumors that have responded are generally less 18F-FDG avid when compared to the onset of therapy. Thus, the PET image reflects the metabolic status of the treated tumor tissue, and 18F-FDG uptake becomes the measured parameter of response representing the tumoral metabolic change induced by treatment.

PET with 18F-FDG is one of the most powerful biomarkers that have been used to date in both the clinical trial setting as well as for individual patients. The basic premise of using 18F-FDG-PET in oncology is that there appears to be a strong relationship between 18F-FDG uptake and the number of viable cancer cells in a substantial number of studies across a variety of tumors. Consequently, it is reasonable to expect that declines in tumor 18F-FDG uptake would be seen with a loss of viable cancer cells with each progressive treatment in responding patients, often preceding changes in tumor size. In fact, the latter findings have been shown as consistent with improved survival in patients with solid tumors. By contrast, it is widely accepted that the non-responding patients do not have a significant decline in their lesion uptake in a wide range of tumor types. Enough data now exists showing that PET is a useful tool for response assessment in a variety of cancers, at mid treatment, at the end of treatment, and when performed soon after treatment is initiated.

This lecture will discuss the assessment of tumor response to therapy using molecular imaging, by expanding on its significant advantages over conventional imaging based criteria, the known limitations of the technique, and the future directions of the science in this regard.

ANGIOGÉNESIS FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL Y SUS RECEPTORES

ANA CECILIA CONTRERAS C.

VENEZUELA

El mecanismo antiangiogénico juega un papel primordial en el proceso de carcinogénesis y metástasis. En 1970, Judah Folkman presentó la hipótesis de que interrumpir el flujo de sangre a los tumores provocaría su destrucción.

ETAPAS DE ANGIOGÉNESIS

1. Permeabilidad vascular
2. Proliferación endotelial
3. Migración de la célula endotelial
4. Invasión en el tejido circundante
5. Formación de túbulos capilares

La red vascular formada a partir de vasos pre-existentes permitirá alimentar al tumor y proporcionarle oxígeno. El aumento de la neo-vascularización está asociado con un peor pronóstico.

Se han investigado múltiples vías comprometidas en la génesis de vasos sanguíneos y sus posibles blancos para detectar posibles blancos de medicamentos anti-angiogénicos.

Se ha trabajado arduamente en bloquear la capacidad de la célula tumoral para crear proteínas promotoras de angiogénesis. No ha resultado fácil esta tarea pues la angiogénesis es sólo una parte de numerosos procesos en la producción de la neoplasia maligna, su diseminación y la aparición de metástasis. Se han identificado varias de estas proteínas llamadas factores de crecimiento las cuales, al parecer, están comprometidas en la angiogénesis. Entre ellas las más conocidas son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas

(PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), angiopietinas 1 y 2, factor de crecimiento alfa y beta en transformación (TGF-alfa, TGF-beta), factor de necrosis tumoral-alfa, factor de crecimiento de fibroblastos-3 (FGF-3), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factores de transcripción, moléculas de adhesión celular, y proteínas de la matrix extracelular y otros. La familia VEGF se compone de seis proteínas quienes regulan el crecimiento y la diferenciación de múltiples componentes del sistema vascular. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por sus siglas en inglés, es el ligando de receptores específicos el VEGFr-1, el VEGFr-2 y el VEGFr-3 que transmiten la señal para que ocurra la angiogénesis. Los efectos angiogénicos de la familia VEGF pudieran ser mediados por la interacción entre VEGF con VEGFR-2.

VEGF-A es el regulador más importante de la angiogénesis fisiológica y está sobre-expresado en varios tumores. VEGF-A se une específicamente a células endoteliales a través del VEGFR-1 o del VEGFR-2. Neurolipina-1 y 2 son mediadores de la actividad del VEGF contribuyendo a la migración de la célula endotelial.

Los agentes involucrados en la antioangiogénesis tumoral se pueden clasificar en cuatro categorías:

1. Anticuerpos monoclonales
2. Pequeñas moléculas inhibitoras de tirosinaquinasa
3. Inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin)
4. Antagonistas de Integrinas

1. ANTICUERPOS MONOCLONALES

El anticuerpo bevacizumab, usado en cáncer de mama, colorrectal, pulmón y ovario, bloquea el VEGF, proteína que ejerce su acción en las células endoteliales. Tiene indicación en cáncer Colorrectal metastásico, cáncer de pulmón (células no pequeñas), cáncer de mama avanzado, cáncer renal metastásico. También se usa en segunda línea para glioblastoma que ha recaído después de tratamiento con temozolamida.

Cetuximab:

Es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) impidiendo la unión del ligando y la consiguiente activación del receptor. Este bloqueo inhibe la proliferación y la angiogénesis. Indicado en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza y cuello.

2. PEQUEÑAS MOLÉCULAS INHIBIDORAS DE TIROSINAQUINASA

Erlotinib:

Inhibidor de EGFR. Indicado en cáncer de pulmón (células no nequeñas) y en cáncer de páncreas.

Pazopanib:

Inhibe al VEGF, PDGFR y c-kit. Indicado en cáncer renal avanzado.

Sorafenib:

Inhibe el VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR.3, PDGFR- β y Raf-1. Indicado en cáncer renal avanzado y en carcinoma hepatocelular.

Sunitinib:

Inhibe el VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR.3, PDGFR- β y RET. Indicado en cáncer renal avanzado y cáncer pancreático, neuroendocrino, GIST y otros sarcomas.

3. INHIBIDORES DE MTOR

Temsirolimus:

Inhibe mTOR, fosfatidil inositol 3K de la vía AKT (parcialmente). Indicado en cáncer renal

Everolimus:

Inhibe mTOR, fosfatidil inositol 3K de la vía AKT (parcialmente). Indicado en cáncer renal avanzado, tumores pancreáticos neuroendocrinos, astrocitoma subependimario de células gigantes.

También tenemos inmunomoduladores como el Interferon alfa con propiedades antiangiogénicas. Indicado en melanoma maligno.

4. ANTAGONISTAS DE INTEGRINAS

Cilengitide:

Separa las células que se han adherido a la matriz

Incrementa la supervivencia libre de progresión en glioblastomas (estudios Fase I/II).

Albergrin:

Anticuerpo humanizado contra integrinas. Bloquea la unión a vitronectina y fibrinógeno. Previene la adhesión celular, la migración, la proliferación mediada por integrinas.

Volociximab:

Anticuerpo monoclonal quimérico capaz de inducir la muerte celular y prevenir la formación de túbulos capilares cuando se une a integrinas $\alpha 5\beta 1$. En estudio Fase II retardó la progresión del cáncer de células claras de riñón en 22 meses.

Estudios Fase I y II en monoterapia en melanoma metastásico y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Otras pequeñas moléculas administradas por vía oral que inhiben la tirosina kinasa y comprometen la angiogénesis:

Lapatinib:

Molécula pequeña con mecanismo de acción dual que inhibe ErbB1 (EGFR) ErbB2 (HER2), dos receptores responsables del crecimiento tumoral. Indicado en cáncer de mama Her2 positivo.

Axitinib:

Inhibidor de los receptores de VEGF tipo 1,

2 y 3. Indicado en cáncer renal avanzado.

EFFECTOS ADVERSOS

Las moléculas antiangiogénicas, aun las pequeñas moléculas orales, tienen variados efectos adversos, desde las manifestaciones leves hasta eventos complicados que requieren atención inmediata y hospitalización. Algunos son comunes como la diarrea, los cambios en piel y mucosas y la hipertensión. Cada droga tiene su propio espectro de eventos y debemos estar muy atentos e instruir al paciente acerca de las posibles complicaciones.

En el caso de las drogas antiangiogénicas se ha desarrollado resistencia contra algunas de ellas. Si se pudiera seleccionar el subgrupo de pacientes beneficiarios de estos medicamentos a través de un marcador obtendríamos una favorable relación costo-beneficio. Se ha evaluado la posibilidad de marcar con parámetros clínicos, patológicos y moleculares la respuesta al bevacizumab. Por ejemplo la hipertensión, la imagen vascular y los polimorfismos pudieran contribuir a predecir la eficacia del tratamiento con este antiangiogénico.

NUEVOS ENFOQUES

Los pericitos (recubren las células endoteliales) pudieran con sus contracciones provocar la angiogénesis (Van Vilet). Otro mecanismo sería evitar las contracciones de las células cercanas al tumor las cuales estimulan la creación de nuevos vasos.

También se han descubierto nuevas proteínas que disminuyen las metástasis y provocan la inhibición de la angiogénesis tumoral. Es el caso de la Semaforina 3A, una proteína endógena que normaliza la vasculatura del tumor incrementando la acción de los agentes angiogénicos quimioterápicos. Este mecanismo pudiera provocar el diseño de nuevos enfoques en la estrategia antiangiogénica.

Se ha demostrado, en estudios clínicos y preclínicos, la Resistencia a tratamientos contra la angiogénesis. La Semaforina 3A combinada

con otros antiangiogénicos incrementa la acción contra la invasión y metástasis.

En otro sentido Van Vilet muestra un estudio donde el mecanismo antiangiogénico de las drogas no favoreció la entrega del citotóxico al tumor por reducción en la tasa de perfusión y del flujo neto. Es posible que debamos trabajar más en la programación de los fármacos antiangiogénicos.

CONCLUSIONES

La angiogénesis como proceso inductor de la formación de nuevos vasos sanguíneos que favorecen al tumor es una vía clave para crear mecanismos antitumorales dirigidos a blancos específicos.

El mecanismo angiogénico tumoral es regulado por complejos y variados sistemas subcelulares. Se debería profundizar en el uso de VEGF como blanco y explorar otros mediadores.

Se requieren marcadores predictivos de respuesta para terapia angiogénica

REFERENCIAS

1. Folkman J. Antiangiogenesis Agents, in Cancer: Principles & Practice of Oncology, DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. 6ª edición Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia PA; 2001. p.509-519.
2. Harris AL. Hipoxia a key regulatory factor in tumor growth. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:38-47
3. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25:581-611.
4. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005;23:1011-1027.
5. Stimpfl M, Tong D, Fasching B, Schuster E, Obermair A, Leodolter S, et al. Vascular endothelial growth factor splice variants and their prognostic value in breast and ovarian cancer, et al. *Clin Cancer Res*. 2002;8:2253-2259.
6. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy:

- Mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:579-591.
7. Schwarz Q, Ruhrberg C. Neuropilin, you gotta let me know: Should I stay or should I go? *Cell Adh Migr*. 2010;4:61-66.
 8. Nabors LB, Mikkelsen T, Rosenfeld SS, Hochberg F, Akella NS, Fisher JD, et al. Phase I and correlative biology study of cilengitide in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol*. 2007;25:1651-1657
 9. Zhang D, Pier T, McNeel DG, Wilding G, Friedl A. Effects of a monoclonal anti- α v β 3 integrin antibody on blood vessels—a pharmacodynamic study. *Invest New Drugs*. 2007;25:49-55..
 10. Li WW, Hutnik M, Gehr G. Antiangiogenesis in haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2008;07372:1365-2141.
 11. [No authors list]. National Cancer Institute (2011). Fact Sheet: Angiogenesis Inhibitors. Disponible en: URL: http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/Fs7_42.pdf
 12. Prager GW, Poettler M. Basic Mechanisms and therapeutic advances. *Hämostaseologie*. 2012;32:105-114.
 13. Jubb AM, Harris AL. Biomarkers to predict the clinical efficacy of bevacizumab in cancer. *Lancet Oncol*. 2010;11(12):1172-1183.
 14. Van der Veldt AA, Lubberink M, Bahce I, Walraven M, de Boer MP, Greuter HN, et al. Rapid Decrease in Delivery of Chemotherapy to Tumors after Anti-VEGF Therapy: Implications for Scheduling of Anti-Angiogenic Drugs. *Cancer Cell*. 2012;21(1):82-91.
 15. Seton-Rogers S. Scheduled delivery. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:154-155.