

## Expertos Invitados

### CORIOCARCINOMA NO GESTACIONAL OVARICO PURO

Columnista Experta Invitada

**Deepti Goswami, MD**



Profesora Adjunta, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Maulana Azad Medical College, Nueva Delhi, India

Otro trabajo publicado: Goswami D, Sharma K, Zutshi V, Tempe A, Nigam S: «Nongestational pure ovarian choriocarcinoma with contralateral teratoma», *Gynecologic Oncology* 80(2):262-266, Feb 2001

Nueva Delhi, India (**especial para SIC**)

Dadas las diferencias clínicas, pronósticas y terapéuticas, es necesario distinguir entre el coriocarcinoma ovárico puro del tipo gestacional y del no gestacional.

#### RESUMEN

El coriocarcinoma no gestacional del ovario es una neoplasia rara originada en las células germinales. En su mayoría son tumores mixtos de células germinales, y sólo se han descrito treinta casos de coriocarcinoma no gestacional ovárico puro. La enfermedad afecta principalmente a niños y mujeres jóvenes. Es difícil distinguir entre un origen gestacional o no gestacional en el caso de un coriocarcinoma gestacional ovárico puro en una niña posmenárquica. La presentación clínica es similar a la de las neoplasias ováricas, pero el diagnóstico puede confundirse con un embarazo ectópico si la paciente pertenece al grupo de edad reproductiva. El manejo comprende la estadificación laparoscópica seguida de quimioterapia con el esquema BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino). En las niñas jóvenes con estadio I de la enfermedad, se extirpa sólo el ovario afectado, preservando el potencial reproductivo. La respuesta al tratamiento se determina por medio de mediciones seriadas de gonadotropina coriónica humana beta. Los datos acerca de la eficacia a largo plazo del tratamiento son limitados debido a la rareza de la enfermedad.

**Palabras clave:** ovárico, coriocarcinoma, no gestacional, tumor de células germinales.

#### Abreviaturas:

- GCO: coriocarcinoma ovárico gestacional
- NGCO: coriocarcinoma ovárico no gestacional
- GCT: tumor de células germinales
- HCG: gonadotropina coriónica humana
- RFLP: polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción

#### Abstract

Non-gestational choriocarcinoma of the ovary is a rare malignancy of germ cell origin. The majority of these are mixed germ cell tumors and only 30 cases of nongestational pure ovarian choriocarcinoma have been reported. The disease mainly affects children and young women. It is difficult to distinguish between the gestational or nongestational origin of a pure ovarian choriocarcinoma in a postmenarcheal girl. The clinical presentation is like that of ovarian malignancy but the diagnosis can be confused with ectopic pregnancy if the patient is in reproductive age group. The management involves staging laparotomy followed by chemotherapy with the BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) regime. In young girls with stage 1 disease only the affected ovary is removed, thus preserving future reproductive potential. The response to treatment is assessed by serial measurement of the  $\beta$  human chorionic gonadotropin (HCG) titers. The data on long-term efficacy of the treatment is however limited due to rarity of the disease.

**Key words:** ovarian, choriocarcinoma, non-gestational, germ cell tumor.

**Abreviations:**

- GCO: gestacional choriocarcinoma of the ovary
- NGCO: non-gestational choriocarcinoma of the ovary
- GCT: germ cell tumor
- HCG: human chorionic gonadotropin
- RFLP: restriction fragment length polymorphism

**INTRODUCCION**

El coriocarcinoma ovárico es una neoplasia extremadamente rara. Puede ser de tipo gestacional o no gestacional en cuanto a su origen. La mayoría de los coriocarcinomas ováricos son gestacionales en su origen, surgiendo (más frecuentemente) como metástasis de tumores primarios uterinos u ováricos regresivos u ocultos, de un embarazo ovárico (menos frecuentemente) o en niñas a partir de metástasis de la placenta.<sup>1,2</sup> La multiplicación de la incidencia de los embarazos ováricos por la incidencia de los coriocarcinomas produce un estimado de la incidencia de coriocarcinoma gestacional del ovario (GCO). Boronow calculó la incidencia de embarazos ováricos en 1/9 229.<sup>3</sup> Se dice que la incidencia de coriocarcinoma es de 1/40 000 embarazos. Así, la incidencia estimada de GCO es de 1/369 millones, pese a que las cifras actuales son más elevadas (esto podría atribuirse a que la mayoría de los casos ocurren como metástasis de tumores primarios uterinos o tubáricos indetectables, y a que el embarazo ovárico posee mayor tendencia que el intrauterino a sufrir degeneración maligna).<sup>4</sup> El coriocarcinoma no gestacional del ovario (NGCO) es un tumor mucho más infrecuente que el gestacional. La mayoría de los casos ocurren como tumores mixtos de células germinales, y sólo unos pocos son coriocarcinomas puros. El coriocarcinoma no gestacional ha sido observado, también, en órganos sin origen genético, tales como la región submentoniana, el pulmón y el abdomen, donde aparece como resultado de una metaplasia o diferenciación divergente.<sup>5-7</sup> El NGCO es un tumor de células germinales (GCT) que proviene de un teratoma o de un resto embrionario del ovario.<sup>8</sup> Más a menudo, el NGCO ocurre como un componente de tumores de células germinales mixtas junto con otros elementos germinales, y sólo ocasionalmente en la forma pura. El primer caso de NGCO fue descrito por Pick en una niña de nueve años, en la que aparecía en combinación con un teratoma (GCT mixto).<sup>9</sup> Nosotros hemos informado recientemente el caso de un coriocarcinoma no gestacional ovárico puro (estadío I) en una niña de dieciocho años. La paciente fue tratada mediante salpingo-ooforectomía unilateral y quimioterapia posoperatoria. El análisis de los treinta casos documentados de NGCO reveló que esta patología afecta mayormente a niñas o jóvenes pospuberales y ocasionalmente origina pubertad precoz. El NGCO parece responder a la combinación de cirugía y quimioterapia posoperatoria, pese a que los datos acerca de la eficacia a largo plazo del tratamiento son limitados.<sup>10</sup>

**HISTOPATOLOGIA**

El coriocarcinoma ovárico es un tumor agresivo con células del cito y sinciotrofoblasto dispuestas según un patrón plexiforme bifásico con formación de vellosidades. La mayoría de los NGCO ocurren en combinación con otros elementos germinales.<sup>11</sup> Deben estudiarse múltiples tacs y secciones del tumor para descubrir otros elementos germinales, para hacer así diagnóstico de coriocarcinoma ovárico puro. Las pacientes con coriocarcinoma puro presentan mejor pronóstico que las afectadas por coriocarcinoma asociado a otros tumores de células germinales. Sin embargo, otros investigadores no han informado la misma tendencia. El pronóstico es más favorable cuando las metástasis son de coriocarcinoma puro.<sup>12</sup>

**MARCADOR TUMORAL**

Las células del trofoblasto producen gonadotropina coriónica humana (GCH), una hormona polipeptídica detectable en orina y suero, y se utiliza para hacer diagnóstico, monitorear la respuesta al tratamiento y efectuar el seguimiento del caso. Se ha dicho que el NGCO no presenta altos niveles de GCH, tal como lo hace el GCO, aunque se han informado niveles de GCH urinaria de 2 millones de mUI/24 horas en un caso de GCT mixto con componente coriocarcinomatoso.<sup>13,14</sup>

## METASTASIS

Estos tumores metastatizan primariamente por vía hemática más que a través de los linfáticos locales. Por ello, el diagnóstico temprano y la remoción quirúrgica completa ofrecen la mejor oportunidad de sobrevivir a largo plazo.

## PRESENTACION CLINICA

La mayoría de los casos de NGCO ocurre en niñas y mujeres jóvenes. Los signos y síntomas del NGCO comprenden dolor abdominal bajo o en fosa ilíaca, masa abdominal pelviana palpable, ascitis y trastornos producidos por las metástasis a distancia. Estos hallazgos son similares a los de las neoplasias ováricas, además de los síntomas propios de los títulos elevados de GCH.<sup>15</sup> Las pacientes prepuberales pueden presentar pubertad precoz isosexual. La asociación de una masa ovárica con niveles positivos de GCH-β y pubertad precoz en una niña es patognomónica de esta neoplasia extremadamente rara. En los adultos, el diagnóstico puede confundirse con un embarazo ectópico.<sup>10</sup>

## DIAGNOSTICO

El NGCO difiere del GCO en cuanto a susceptibilidad a la quimioterapia y en la estadificación; por ejemplo, las metástasis pulmonares en el NGCO, que son estadificadas como tumores de células germinales, indican enfermedad en estadio IV, mientras que en el GCO este hallazgo indica una enfermedad metastásica de bajo riesgo. Es importante asignar una etiología gestacional o no gestacional a un coriocarcinoma ovárico, no sólo por propósitos académicos sino por las posibles diferencias en cuanto a tratamiento y pronóstico. La presencia de otros elementos celulares germinales establece el origen no gestacional del coriocarcinoma. Sin embargo, probar que un coriocarcinoma puro ovárico es no gestacional implica una tarea dificultosa.

- La **presentación clínica** del tumor es a menudo útil para establecer la etiología. En una paciente sexualmente inmadura, incapaz de concebir o que nunca ha tenido relaciones sexuales, el tumor es probablemente un NGCO. Si la paciente ha superado la adolescencia y ha sido sexualmente activa, o si ha estado alguna vez embarazada, el origen gestacional es una fuerte posibilidad. Es difícil diagnosticar NGCO en ellas, dado la incompatibilidad que representan los antecedentes sexuales; además, se ha informado que ocurre GCO muchos años después de un aborto o un embarazo molar. Por ello la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que el diagnóstico de NGCO puede ser establecido con total certeza sólo en los casos que involucran pacientes femeninas prepuberales.<sup>4,11</sup>
- La **presencia de un cuerpo lúteo** en aposición al coriocarcinoma ovárico puro es sugestiva, pero no patognomónica, del origen gestacional. Los estudios inmunohistoquímicos y de microscopia electrónica fueron incapaces detectar diferencias ultraestructurales o funcionales entre el NGCO y el GCO.<sup>16</sup> Las diferencias de pronóstico pueden atribuirse a las diferencias citogenéticas entre ambos.
- La **gonadotropina coriónica humana** es segregada por todos los coriocarcinomas y utilizada como marcador para seguir la respuesta al tratamiento. Pese a que se ha establecido que la NGCO no presenta valores tan altos como los que pueden observarse en la GCO, los niveles de GCH no permiten distinguir entre NGCO y GCO.<sup>4</sup>
- El **diagnóstico definitivo** del origen no gestacional de un coriocarcinoma ovárico puro en una mujer sexualmente activa sólo puede ser establecido mediante el análisis y comparación del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) del ADN del tumor, de la paciente y de su pareja, utilizando una sonda para minisatélites.<sup>17</sup> El examen de los polimorfismos genéticos del tumor y su comparación con los hallados en la paciente y su pareja definirían la presencia o ausencia de ADN paterno, estableciendo así si un tumor es o no gestacional en cuanto a su origen. El NGCO posee idéntico polimorfismo del ADN que el de la paciente, sin relación con un embarazo previo o aborto. No se debería hallar contribución paterna. De hecho, el examen de los polimorfismos genéticos haría posible determinar el embarazo que lo causó, en el caso de un GCO (por ejemplo, se esperaría que los tumores que son precedidos por una mola hidatiforme completa sean, al igual que ésta, androgenéticos en su origen).

El material utilizado para el análisis puede ser tanto tumor fresco como proveniente de tacos fijados en formalina y parafinados. El ADN proveniente de ellos es pasible de amplificación mediante la

reacción en cadena de la polimerasa, aumentando así las posibilidades de diagnóstico genético. Se utilizan sondas específicas para cromosoma Y para minisatélites locus específicas, que pueden identificar RFLP altamente polimórficas del ADN. Estas últimas poseen la ventaja de que el cultivo de células es innecesario, aunque presentan limitada aplicabilidad clínica debido a la restringida disponibilidad de estas técnicas de laboratorio.

## TRATAMIENTO

El tratamiento comprende, esencialmente, la remoción del ovario afectado.

### Cirugía

Es indispensable efectuar una completa intervención para estadificación, la que permitirá determinar el manejo y el pronóstico. No existen evidencias de que la histerectomía mejore la supervivencia, pese a que es razonable efectuarla si es necesario reducir la masa tumoral de una enfermedad pélvica extendida. Las niñas y mujeres que deseen futuros embarazos serán tratadas con cirugía conservadora, por ejemplo, ooforectomía unilateral o salpingo-ooforectomía, si el tumor no compromete el útero o el ovario contralateral (enfermedad estadio I). Si el tumor se encuentra ampliamente diseminado, debe efectuarse una cirugía citorreductora.

### Quimioterapia

La quimioterapia sistémica es empleada, esencialmente, a continuación de la cirugía. La GCO puede ser tratada con metotrexato o actinomicina-D, o con el régimen MAC. (metotrexato, actinomicina-D y ciclofosfamida).<sup>18</sup> Pese a que los pacientes con NGCO evolucionan bien con el régimen MAC, tal tratamiento no puede ser recomendado como óptimo. El NGCO conlleva el mismo mal pronóstico que las otras GCT no disgerminales. De este modo, una paciente con NGCO debería ser tratada con una combinación de quimioterapia de reconocida eficacia contra los tumores de células germinales.<sup>4</sup> El régimen actual incluye bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP).<sup>19</sup> Los ciclos son administrados cada 21 días, y las dosis son:

- Bleomicina: 20 U/m<sup>2</sup> semanales
- Etopósido (VP-16): 100 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 5 días
- Cisplatino: 20 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 5 días

## SEGUIMIENTO

La respuesta al tratamiento es controlada mediante ensayos cuantitativos sensibles para GCH-β, la que será evaluada semanalmente durante el tratamiento. Son necesarios al menos dos cursos de quimioterapia o más antes de que la GCH se torne indetectable.

Si el tratamiento fracasa en cuanto a la reducción continua de los títulos de GCH, o si la enfermedad recurre luego de la suspensión de la quimioterapia, la paciente debería ser reevaluada y tratada con un régimen quimioterápico diferente. Este podría incluir quimioterapia basada en ifosfamida con apoyo para células pluripotenciales hematopoyéticas. Chou y colaboradores informaron el tratamiento exitoso de una paciente con NGCO refractario utilizando quimioterapia en altas dosis con transfusiones autólogas de médula ósea.<sup>20</sup> Las lesiones metastásicas solitarias refractarias a la quimioterapia del NGCO pueden ser tratadas mediante cirugía de rescate.

## PRONOSTICO

Pese a que la extrema rareza de estos tumores impide una opinión definitiva, se asume que el coriocarcinoma no gestacional de ovario posee un pronóstico menos favorable que el de tipo gestacional. Los tumores constituidos por coriocarcinoma puro parecen tener mejor tasa de respuesta al tratamiento que los tipos de células germinales mixtas.<sup>13</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Daamen CBF, Bloem GWD, Westerback AJ. Chorionepithelioma in mother and child. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1961; 68:144.
  2. Witzleben C, Bruninga G. Infantile choriocarcinoma: a characteristic syndrome. *J Pediatr* 1968; 73:374-8.
  3. Boronow RC, McElin TW, West RH, Buckingham JC. Ovarian pregnancy: report of four cases and a 13-year survey of the English literatura. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91:1095.
  4. Jacob AJ, Newland JR, Green RK. Pure choriocarcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 603-9.
  5. Sugano L, Nagao K, Kondo Y, Hatakeyama Y, Numata T, Kohno H. Primary nongestational choriocarcinoma of submental region. *Acta Pathol Jpn* 1984; 34:895-900.
  6. Pushchak MJ, Fahri DC. Primary choriocarcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:477-9.
  7. Savage J, Subby W, Okagaki T. Adenocarcinoma of the endometrium with trophoblastic differentiation and metastases as choriocarcinoma: a case report. *Gynecol Oncol* 1987; 26:257-62.
  8. Turner HB, Douglas WM, Gladding TC. Choriocarcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 918-20.
  9. Pick L. Das epithelioma chorioektodermale. *Ber. Klin Wochensch* 1904; 41:158.
  10. Goswami D, Sharma K, Zutshi V, Tempe A, Nigam S. Nongestational pure ovarian choriocarcinoma with contralateral teratoma. *Gynecol Oncol* 2001; 80:262-6.
  11. Kurman RJ, Norris HJ. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1977; 8: 551-64.
  12. Gerbie MV, Brewer JI, Tamimi H. Primary choriocarcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1975; 46:720-3
  13. Goldstein DP. Case records of the Massachusetts General Hospital case 15-1977. *N Engl J Med* 1977; 296:926-8.
  14. Wider JA, Marshall JR, Bardin CW, Lipsett MB, Ross GT. Sustained remission after the chemotherapy for primary ovarian cancers containing choriocarcinoma. *N Engl J Med* 1969; 280:439-42.
  15. Raju GC, Marchack WD, Naraynsingh V. Primary nongestational choriocarcinoma of the ovary. *Postgrad Med J* 1985; 61:757-8.
  16. Vance RP, Geisinger KR. Pure nongestational choriocarcinoma of the ovary. *Cancer* 1985; 56:2321-5.
  17. Fisher RA, Newlands ES, Jeff-reys AJ et al. Gestational and nongestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis. *Cancer* 1992; 69:839-45.
  18. Simsek T, Trak D, Tunc M, Karaveli S, Uner M, Sonmez C. Primary pure choriocarcinoma of the ovary in reproductive ages: a case report. *Eur J Gynecol Oncol* 1998;19:284-6.
  19. Ozols R.F, Schwartz PE, Eifel PJ. Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma, and Peritoneal Carcinoma, in DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg, SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, sixth ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001, pp 1597-1632.
  20. Chou HH, Lai CH, Wang PN, Tsai KT, Liu HP, Hsueh S. Combination of high-dose chemotherapy, autologous bone marrow/peripheral blood stem cell transplantation, and thoracoscopic surgery in refractory nongestational choriocarcinoma of a 45XO/46XY female: a case report. *Gynecol Oncol* 1997-1 64: 521-5.
-

## NODULO PULMONAR SOLITARIO. CONVENIENCIA DE OPERAR, EFECTUAR BIOPSIA O ESPERAR



Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Carlos Horacio Spector**

Director de la Unidad Académica de la Carrera de Médicos Especialistas en Cirugía Torácica. Instituto de Oncología «Angel H. Roffo», Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

Otro trabajo publicado: «Difficult problems and unanswered questions in thoracoscopic lung biopsy for diffuse infiltrates», *Jornal de Pneumologia (Brasil)* 23(Supl1):510-512, 1997.

Buenos Aires, Argentina (**especial para SIIC**)

Si del estudio resulta el diagnóstico de carcinoma posiblemente broncogénico, se debe llevar a cabo una resección típica con muestreo o vaciamiento ganglionar del mediastino en el mismo acto quirúrgico. Aun cuando todas las características clínicas del nódulo indiquen benignidad, una de las indicaciones de exéresis es la incertidumbre y ansiedad que provoca en ciertos pacientes.

### Resumen

El nódulo pulmonar solitario es la formación única presente en una radiografía simple y/o tomografía computada preferiblemente helicoidal, cuyo diámetro mayor no alcanza los 3 cm. Aun cuando la presencia de calcificaciones es un indicio favorable, en base a las imágenes radiográficas exclusivamente no se pueden inferir teorías sobre su naturaleza; si bien es presumible tanto su condición de benignidad como de secuela en los casos en que se mantiene sin modificaciones durante un prolongado período de observación. En caso contrario se la califica como activa y, dentro del grupo que ostenta este atributo, se encuentran las neoplasias primitivas y las secundarias. Es verdad que los antecedentes epidemiológicos y los de enfermedades padecidas con anterioridad ayudan a formular diagnósticos clínicos variados, pero como el cuadro de síntomas es inespecífico y la radiología casi siempre también lo es, solamente una muestra de tejido u ocasionalmente el estudio de células o de bacterias provenientes de su seno permiten definir la patología causal. Para ello, por lo general deben emplearse procedimientos invasivos, los cuales tienen especial indicación cuando hay sospecha de lesión activa. La broncoscopia con todos sus recursos complementarios suele ser poco útil, aunque se recomienda llevarla a cabo siempre. La biopsia pecutánea empleando aguja fina resulta exitosa en algunas pocas circunstancias particularmente favorables, por ejemplo lesiones tumorales de poca consistencia, periféricas y adheridas a la pleura parietal. Por ello, en la mayoría de los casos ha de recurrirse a la exéresis. Ella puede realizarse mediante videotoroscopia si el nódulo radica en el manto exterior o cistral de un lóbulo, pero no conviene practicarla para lesiones del núcleo o para las ubicadas en el manto pulmonar a profundidad mayor de 5 mm, en cuyo caso tiene mejor indicación el abordaje a cielo abierto. Los tumores primitivos constituyen una parte minoritaria de los nódulos pulmonares solitarios, pero si se estableciera por estudio histológico peroperatorio su condición de tal, la lobectomía habrá de resultar con frecuencia curativa porque muchos de ellos, sin metástasis ganglionares regionales ni viscerales distantes, son en realidad la única manifestación de la enfermedad neoplásica. Los pacientes que se encuentran en observación periódica por nódulos que se presumen benignos o secuales, con cierta frecuencia sienten inquietud por ser portadores de una formación de naturaleza ignorada, y por consecuencia le atribuyen síntomas de los cuales ella no es en verdad responsable. Si la ansiedad resultara difícilmente compatible con una vida plena por culpa de esta situación, es razonable proceder a su exéresis, preferiblemente por un procedimiento mínimamente invasivo.

### Introducción

La definición del título se refiere a una imagen pulmonar radiográfica y/o tomográfica, es decir una forma geométrica, que el observador reconoce en la pantalla de un monitor o está impresa en una película radiográfica. Como lo expresa la frase precedente, por ser una imagen sólo representa una realidad, nos evoca una posible entidad anatómica, nos dice que está presente una "formación", representada por esa imagen.

Denominamos nódulo pulmonar solitario (NPS) a la imagen redondeada u ovoide rodeada por parénquima indemne, cuyo diámetro máximo no supere los 3 cm, siempre que no se acompañe de otras de similares características (porque en tal caso el nódulo dejaría de ser solitario).

Antes se asignaba esta definición a entidades de mayores dimensiones, hasta de 6 cm, pero la incorporación en forma rutinaria de la tomografía computada (TC) a los recursos de diagnóstico por imágenes por una parte, y el empleo de la videotoracoscopia, por otra, impusieron una adecuación de la calificación clásica a las nuevas condiciones. Las imágenes de entre 5 mm y 15 mm reciben el nombre de nodulillos. Entre éstos se encuentran estructuras anatómicas normales tales como, por ejemplo, los vasos próximos a los hilos de dirección paralela a los rayos-x objetivables en una telerradiografía posteroanterior.

El calificativo se aplica con preferencia a las estructuras de densidad uniforme, aunque se acepta que los nódulos en cuestión puedan presentarse excavados. Se excluyen las imágenes infiltrativas de bordes irregulares.

El reconocimiento precoz de un NPS tiene gran importancia porque una parte no despreciable de los casos corresponde a un tumor maligno extirpable y posiblemente curable. El resto, que en realidad es mayoría, se integra con granulomas inflamatorios, hamartomas, quistes bronquiales cerrados y macizos, mesoteliomas, seromas pleurales, fístulas arteriovenosas intrapulmonares, neurinomas, etc.

Lo habitual es que los pacientes sean asintomáticos o bien presenten algún cuadro clínico que, si bien coincide con el descubrimiento de la formación, es poco probable que ella sea causante de las manifestaciones que la denunciaron.

Lo común es que el NPS se descubra en una radiografía simple, obtenida por los siguientes motivos:

1. exámenes catastrales, preocupacionales o periódicos como parte de un chequeo clínico-radiológico-humoral preventivo en salud aparente; 2. previo a operación programada tal como colecistectomía o hernioplastia; 3. aparición de un síntoma radicado en el tórax, por lo general dolor, que suele ser debido a trastornos neuromusculares u osteocartilaginosos; 4. dolor provocado por un traumatismo torácico de escasa significación, situación parecida a la que suele llamar la atención sobre un nódulo mamario hasta entonces desapercibido por la paciente.

Es de sumo valor el aporte de radiografías previas, porque el NPS puede ser la secuela de algún proceso que hubiera regresado dejando rastro inactivo. Si en esa película que aporta el paciente no se encuentran imágenes patológicas, el nódulo es de neoformación. Una secuencia radiográfica permite diferenciar lesión en crecimiento de imagen quiescente. Se puede inferir benignidad si las dimensiones no experimentaron modificaciones durante un período de 2 años.

En otras circunstancias, el NPS se hace evidente en una tomografía computada, solicitada para seguimiento de una neoplasia extrapulmonar que se presume ya controlada merced al tratamiento específico realizado oportunamente. La aparición del nódulo hace presumir metástasis.

### **Semiología radiológica**

En la radiografía (Rx) simple frontal pueden hacerse evidentes imágenes radiopacas de por lo menos 1 cm de diámetro, siempre que su proyección se ubique en la superficie de cualquiera de los cuadrángulos delimitados por los arcos costales anteriores y posteriores. Por el contrario, no suelen tener traducción radiográfica las alteraciones de igual tamaño que radican en los diedros costofrénicos, en el manto pulmonar lateral, en la zona retrocardíaca y en los vértices pulmonares. Son excepciones los nódulos aun de menores dimensiones, cuya radiopacidad supera a la de las estructuras normales, con lo cual aunque se superpongan, es posible distinguirlos de las costillas, las cúpulas diafragmáticas, las clavículas y hasta de la imagen cardíaca.

Una imagen radiológica perfectamente delimitada pero con cavidad en su interior puede representar un quiste o una bulla con líquido, pero comunicados con bronquio, aunque también es posible que sea una formación sólida que se hubiera excavado. Un cáncer, por ejemplo, puede sufrir necrosis central debida a obstrucción de la arteria que lo irriga. También puede infectarse por la contaminación desde el bronquio tributario, y manifestarse de la misma manera. Iguales imágenes cavitadas se presentan en caso de necrosis inducidas por drogas tóxicas, esteroides e incluso por enzimas autofágicas liberadas por el propio tumor.

Desde luego que por TC son visibles todos los nódulos a partir de los 2-3 mm, con la condición de que se practiquen cortes finos y próximos, siendo la técnica helicoidal la más apropiada porque, entre otras ventajas, evita las variaciones imputables a los movimientos respiratorios, particularmente cuando las formaciones se ubican en la proximidad de las cúpulas diafragmáticas. Es el mejor recurso para estudiar si el NP es verdaderamente solitario, vale decir que no hay otros de características semejantes. También permite estudiar si la formación es homogénea o si la componen estructuras de diferente densidad, si se encuentran áreas de excavación, si hay depósitos de calcio, si se acompañan de adenomegalias o de derrame pleural, etc. En los nódulos del manto, es posible

inferir por el ángulo que forma con la línea de la pared, si asienta en el pulmón (ángulo agudo) o bien en la pleura parietal (ángulo obtuso sin vértice). Otra de las ventajas de la TC es que, por la relación con las imágenes de las cisuras interlobulares, se puede establecer con precisión en cuál de los lóbulos radica la formación en estudio.

Ni la ecografía, ni siquiera la resonancia nuclear magnética (RNM) aportan ventajas sobre la TC. La primera carece de valor cuando el aire pulmonar impide la progresión de las ondas de ultrasonido; la segunda es menos precisa que la TC para el estudio del pulmón.

### **Clínica-epidemiología**

A diferencia de la sistemática habitual que tiende a estudiar la clínica antes que los procedimientos de diagnóstico no invasivos, en este caso hemos preferido analizar los primeros a continuación de estos últimos, por la ya comentada característica de los NPS de descubrirse cuando por lo general no hay síntomas ni signos que a él puedan atribuirse. Recién a partir de entonces se recaban del paciente por interrogatorio los siguientes datos: presencia eventual de síntomas torácicos (tipo dolor) o respiratorios (tos, disnea, etc.), epidemiología (antecedentes laborales, ambientales, medio urbano o rural, contaminantes telúricos, etc.).

El antecedente de tuberculosis orienta hacia tuberculoma, así como la permanencia prolongada de la persona afectada en zonas endémicas de hidatidosis obliga a pensar en esta enfermedad parasitaria. El haber padecido un tipo de cáncer para el que el pulmón es órgano blanco en eventual diseminación sistémica, sugiere metástasis solitaria. Hábito tabáquico, vivienda urbana y edad mayor de 45 años hacen pensar en carcinoma primario. Esta sospecha se acrecienta si hay antecedentes heredofamiliares de cáncer, el tener o haber padecido neoplasias de vías aéreas superiores u orofaríngeas y sufrido el efecto prolongado de ciertos contaminantes (berilio, asbesto, cromo, etc.).

El diagnóstico de certeza o presuntivo de la etiología a veces se logra, según el caso, mediante exámenes humorales, endoscópicos, citológicos o pruebas específicas para determinadas enfermedades.

La ausencia de actividad puede traducirse por una rutina de laboratorio normal, aunque graves enfermedades en etapas tempranas no modifican el recuento leucocitario ni la eritrosedimentación.

Los estudios más específicos que se solicitan suelen orientarse por datos del interrogatorio. Así, en algunos casos se requieren pruebas tuberculínicas y en otros, pruebas biológicas para hidatidosis.

### **Procedimientos endoscópicos y percutáneos destinados a la obtención de muestras para diagnóstico**

En los carcinomas primarios que se presentan en forma de NPS, la lejanía de ramas bronquiales de calibre significativo suelen explicar la frecuente negatividad del citodiagnóstico de esputos.

Iguals consideraciones merecen las metástasis pulmonares.

La broncofibroscopia suele ser de poca utilidad aunque no debe omitirse. Por la frecuente lejanía de las ramas accesibles mediante el endoscopio, sólo resultan positivas algunas biopsias o punciones transbronquiales guiadas por radioscopia en incidencias frontal y lateral, procedimientos que requieren un despliegue importante de instrumentos y equipos, con un consumo muchas veces infructuoso de tiempo y esfuerzo. Hemos observado algunos pocos casos de metástasis solitarias de tumores malignos extratorácicos que se acompañaban de otras metástasis endobronquiales sin manifestación radiográfica, por lo cual recomendamos que la broncoscopia sea realizada en todos los pacientes con NPS.

Con cierta frecuencia se recurre a la biopsia percutánea para citodiagnóstico del material aspirado, asegurándose la ubicación correcta del extremo de la aguja fina, mediante radioscopia o TC.

La primera permite progresar el instrumento en tiempo real, pero la segunda brinda imágenes de mucho mayor precisión, especialmente cuando el nódulo es pequeño y no se lo ve de manera muy definida en radiografías simples.

Las formaciones cuyos diámetros no superan los 2 cm son pasibles de ser punzadas si no se encuentran detrás de las escápulas o si algún arco costal no se interpone en el trayecto que debe seguir la aguja. Sin embargo, aun en situaciones más favorables que estas últimas, debido a la



consistencia relativamente dura de los tejidos que las componen, si están rodeadas de parénquima aireado, es frecuente que la aguja las desplace y no penetre en su seno, con lo cual la muestra obtenida de la superficie no es representativa de la patología.

## **Medicina nuclear**

En años recientes se ha incorporado la tomografía por emisión de positrones (TEP) para el estudio de los NPS, desde luego en los medios que cuentan con los equipos para producir fluorodesoxiglucosa y para detectar su acumulación preferencial en tejidos tumorales malignos. Este estudio permite diferenciar con bastante precisión las lesiones neoplásicas malignas de aquéllas que no lo son, siempre que tengan ciertas dimensiones.

La centellografía con talio radiactivo (TL 201), más accesible que la TEP, ha sido empleada para el estudio de diferentes tumores.

Inicialmente fue usada para diagnosticar perfusión y viabilidad miocárdica. Se descubrió que en algunos de los pacientes sometidos al procedimiento, quienes además eran portadores de neoplasias, estas últimas lesiones acumulaban el isótopo inyectado. A partir de entonces, el método se usa para tumores de pulmón, cerebro, huesos, partes blandas y tiroides. Por el momento, no se conoce el mecanismo exacto por el cual el tejido neoplásico capta el radiofármaco. Debido a la poca especificidad, lo hemos empleado solamente para decidir tratamiento radiante en algún NPS imposible de extirpar y de biopsiar, debido a las prohibitivas condiciones generales del paciente.

## **Procedimientos quirúrgicos para diagnóstico y tratamiento**

Una parte significativa de los NPS quedan sin diagnóstico de certeza. Este universo comprende los siguientes grupos: (1) el conjunto de las formaciones quiescentes y las que tienen aspecto radiológico de secuelas, y (2) el integrado por lesiones probablemente activas, de naturaleza ignorada a pesar de todos los procedimientos diagnósticos mencionados, ya sea porque fueron realizados y resultaron insuficientes, o porque no pudieron ser llevados a cabo debido a las situaciones particulares del paciente portador (por ejemplo, nódulos inaccesibles a la aguja percutánea o la presencia de una ampolla de enfisema interpuesta en el trayecto obligado del instrumento).

Es en estas últimas condiciones en las que por lo general está indicada la biopsia escisional. Ella puede realizarse mediante una toracotomía o bien por técnica mínimamente invasiva, vale decir la videotoracosopia.

A. El abordaje convencional tendría aplicación solamente cuando por algún motivo se presumiera de manera fundamentada que se trata de un carcinoma primario y la estrategia fuera la resección lobular, o bien en los casos dudosos en que el NPS se ubicara alejado del manto y de una cisura y por ello no pudiera llevarse a cabo la extirpación videotoroscópica. En estos últimos, puede iniciarse el acto operatorio con el examen de la cavidad pleural mediante una óptica, pero luego se ha de practicar una toracotomía reducida y la exéresis a cielo abierto, luego de ubicar la formación mediante palpación. En las lesiones centrales, nos ha resultado de mucha utilidad el bisturí ultrasónico para incidir el parénquima alrededor de la estructura, a escasos milímetros de su superficie. Las maniobras producen menos sangrado y pérdida de aire que cuando se practican con electrocauterio. Otros procedimientos son la resección en cuña y la enucleación.

B. De otro modo, debería llevarse a cabo el intento de exéresis videotoroscópica mediante endograpadoras, que como queda dicho, se limita a los nódulos que merecen extirparse y radican en la periferia del pulmón.

Las formaciones duras, bien circunscriptas, cuyo diámetro varía entre 1 y 3 cm, se identifican con cierta facilidad en el monitor del videotoracoscopio aunque no comprometan la pleura visceral, a partir del momento en que el pulmón ya se ha colapsado por la falta de ventilación selectiva inducida por el anestesista. Con un instrumento cualquiera que se lo desplaza sobre el área explorada para deprimir la superficie del parénquima, se percibe el resalto que le imprime el nódulo. En cambio, las formaciones muy pequeñas pueden no detectarse, a menos que afloren en la superficie pulmonar. En estos casos, pueden emplearse técnicas consistentes en la marcación preoperatoria bajo tomografía computada: puede inyectarse un colorante en las inmediaciones del nódulo, fijarse en el parénquima un alambre provisto de arpón llevado hasta la zona mediante una aguja, o bien inyectarse sustancias radiopacas que luego se identifican mediante radioscopia durante el acto operatorio. También se ha publicado el rastreo con transductor ultrasónico en el curso de la intervención.

### Indicación quirúrgica

Mencionadas las posibilidades diagnósticas, de las cuales la biopsia escicional puede a veces ser también la terapéutica electiva, nos dedicaremos ahora a analizar si es oportuno aplicar este gesto activo o si, por el contrario, es mejor la conducta expectante.

El objetivo más importante que se propone el médico ante el descubrimiento de un NPS es determinar su posible condición de maligno, porque de ser benigno podría cuestionarse cualquier procedimiento destinado a extirparlo, debido a que esta actitud no sería de utilidad: es dudoso el beneficio de reseca un tuberculoma o un hamartoma, por ejemplo, por la remota probabilidad de que cualquiera de estas formaciones evolucione de manera desfavorable. Pocos son los NPS benignos que tienen tratamiento quirúrgico, tal como sería un pequeño quiste hidatídico.

El serio problema reside en afirmar la benignidad o la condición de secuela de un nódulo. Hay autores que han propuesto el análisis de los factores de riesgo empleando el teorema de Bayes, afirmando que del resultado de la probabilidad aplicando la fórmula matemática, podrían deducir el posible diagnóstico. Otros, en particular quienes trabajan en instituciones muy equipadas de países centrales, proponen la realización de tomografía por emisión de positrones. En el cuadro 1 se mencionan algunos de los factores sobre los que se basa el diagnóstico diferencial entre cáncer y nódulos que presumiblemente no lo son.

**Cuadro 1. Atributos de los NPS que orientan hacia el diagnóstico.**

Atributo	Nódulo benigno	Nódulo maligno
Diámetro	1.5 a 3 cm	1.5 a 3 cm
Perfil	Regular	Irregular o espiculado
Calcificaciones	+	-
Cavitación	Ausente o central	Excéntrica
Cutirreacciones	+	-
Citodiagnóstico	-	+
Sexo y edad	Más en mujeres y – 45	Más en hombre y + 45
Dolores y artralgias	-	+
Hemoptisis	-	+

Las dudas irresolubles sobre la condición de benignidad inducen a los procedimientos invasivos de diagnóstico. Muchas veces la biopsia percutánea no es practicable por varias de las razones antes enunciadas, y entonces corresponde indicar la exéresis videotoracoscópica o por toracotomía. Se debe proceder con patólogo presente en el quirófano. Si el nódulo extirpado no es maligno o si es tumor metastásico, la intervención se da por finalizada. Pero si del estudio resulta el diagnóstico de carcinoma posiblemente broncogénico, se debe llevar a cabo una resección típica con muestreo o vaciamiento ganglionar del mediastino, para cumplimentar con los postulados del tratamiento oncológico en la misma sesión operatoria (cuadro 2).

**Cuadro 2**



Una de las indicaciones de exéresis que ha ocupado espacio en recientes encuentros sobre el tema es la incertidumbre y ansiedad que provoca en ciertos pacientes la ignorancia de la naturaleza de las formaciones extrañas que llevan en sus pulmones. Por más que se les informe sobre la falta de progresión a lo largo del tiempo de observación, de que las características radiológicas son casi típicas de proceso benigno, y de que no hay razones para pensar en cáncer, ellos regresan una y otra vez refiriendo síntomas inespecíficos que atribuyen al nódulo. Esta situación es delicada, porque por más convencimiento que tenga el médico sobre la inocuidad de ese NPS no puede asegurar en forma fehaciente que no es una neoplasia. En tales casos, es razonable complacer al paciente que pide que se le extirpe la formación problema, sobre todo si por la ubicación es posible hacerlo mediante técnica mínimamente invasiva.

## Bibliografía

1. Dewan N., Shehan C., Eeh S., Gobar L., Scott W., Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule. Comparison of Bayesian Analysis and results of FDG-PET scan. *Chest* 1997; 112:416-22.
2. Dubra C., Precerutti J., Svetliza G., Rodríguez Gimenez J., D'Alurzo M., De La Canal A. Et al. La endoscopia en el nódulo pulmonar solitario. *Actas del XXVII Congreso Argentino de Medicina Respiratoria Capítulo Broncoscopia* Pág. 33 1999.
3. Godwin J., Speckman J., Fram E., Johnson A., Putman C., Korobkin M., Breiman R. Distinguishing benign from malignant pulmonary nodules by computed tomography. *Radiology* 1982;144:349-51.
4. Hazelrigg S., Boley T., Weber D, Magee M., Naunheim K. Incidence of lung nodules found in patients undergoing lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 1997;64:303-6.
5. Khoury N., Meziani M., Zerhouni E., Fishman E, Siegelman S. The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis and management. *Chest* 1987;91:128-33.
6. Liptay M. Solitary pulmonary nodule. Treatment options. *Chest* 1999;517S-518S.
7. Otero A., Silva N., Bruno C., D'Angelo M, Arta A. Nódulo pulmonar solitario. Experiencia con la toracotomía temprana. *Rev Argent Cirug* 1989;56:221-30.
8. Pauwels E., McCready R., Stoot J., van Deurzen D. The mechanism of accumulation of tumor-localising radiopharmaceuticals. *Eur J.Nucl Med* 1998;25:277-305.
9. Rohwedder J.J. The solitary pulmonary nodule. A new diagnostic agenda. Editorial. *Chest* 1988;93:1124-5.
10. Sagel S. The solitary pulmonary nodule: Role of CT. *Commentary AJR* 1986;147:26-7.
11. Santambroggio R., Montorsi M., Bianchi P., Mantovani A., Ghelma F., Mezzetti M. Intraoperative ultrasound during thoracoscopic procedures for solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1999;68:218-22.
12. Santambroggio L., Nosotti M., Bellavitt 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;112:423-25.
13. Schaffer K. Role of radiology for imaging and biopsy of solitary pulmonary nodules *Chest* 1999;116:519S-522S.
14. Siegelman S., Khoury N., Leo F., Fishman E., Braverman R., Zerhouni E. Solitary pulmonary nodules: CT assesment. *Radiology* 1986;160:307-12.
15. Swanson S., Jaklitsch M., Mentzer S., Bueno R., Lukanich J., Sugarbaker D. Management of the solitary pulmonary nodule. Role of thoracoscopy in diagnosis and therapy. *Chest* 1999;116:523S-524S.
16. Taylor R., Rivkin L., Salyer J. Nódulo pulmonar solitario. Reseña de 236 casos consecutivos entre 1944 y 1956. *Anales de Cirugía* 1958;2:159-163.
17. Zerhouni E., Stitik F., Siegelman S., Naidich D., Sagel S., Proto A., et al. CT of the pulmonary nodule. A cooperative study. *Radiology* 1986;160:319-27.

## VALOR PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE P53 Y MDM2 EN LA LEUCEMIA



**Britt Gustafsson, MD, PhD**  
**Columnista Experta de SIIC**

Institución:  
Department of Paediatrics, Huddinge University Hospital,  
Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

### **Introducción**

La alteración del gen supresor de tumor TP53 y la mayor expresión de la proteína codificada por él, p53, se asocian con interrupción del ciclo normal de proliferación celular y apoptosis.<sup>1-3</sup> Es la mutación más común en cáncer humano.<sup>1,2</sup> De hecho, las mutaciones en la p53 se han involucrado en la etiología de varios tipos de tumores sólidos y podrían tener significado pronóstico en neoplasias hematológicas del adulto.<sup>4,5</sup> En las leucemias agudas infantiles, las mutaciones de p53 son infrecuentes en el momento del diagnóstico de la patología pero tienden a conferir un pronóstico desfavorable.<sup>6-16</sup> Uno de los mecanismos propuestos en la inactivación de la p53 tipo natural es la interacción con MDM2, una proteína de tumor que anula la función supresora de tumores de p53, con lo cual se forma un circuito de autorregulación.<sup>17-19</sup> En algunos casos de neoplasias hematológicas malignas del adulto se observa mayor expresión de MDM2 y este fenómeno se asocia con pronóstico adverso.<sup>20</sup> Marks y colaboradores refirieron que la expresión anormal de p53/MDM2 en el momento del diagnóstico era un hallazgo más frecuente en la LLA con falta de respuesta temprana al tratamiento que en niños con remisión prolongada. Asimismo, encontraron que 3 de 10 pacientes con LLA de pronóstico desfavorable tenían mutaciones en el gen de la p53 y otros cuatro expresaban en exceso la proteína MDM2. En dos de estos cuatro enfermos, el nivel de ARN mensajero (ARNm) de MDM2 era normal. Los autores pusieron énfasis en la importancia de la medición de dicha proteína y en un posible mecanismo nuevo de regulación postranscripcional en el nivel de la proteína MDM2.<sup>21-22</sup> Zhou y colegas refirieron la expresión exagerada de ARNm de MDM2 en algunos casos pediátricos de LLA con células que expresaban el tipo salvaje de la p53.

También constataron que la mayor expresión de MDM2 en niños con LLA se correlacionaba en forma significativa con resistencia a la doxorubicina y con recidiva.<sup>23-24</sup> El objetivo del estudio fue evaluar la expresión de p53 y de MDM2 en células leucémicas de niños con LLA en remisión sostenida y comparar los hallazgos con los de pacientes con LLA internados para trasplante de médula ósea como consecuencia de hallazgos indicadores de pronóstico desfavorable, esencialmente recidiva.

### **Material y métodos**

#### **Pacientes**

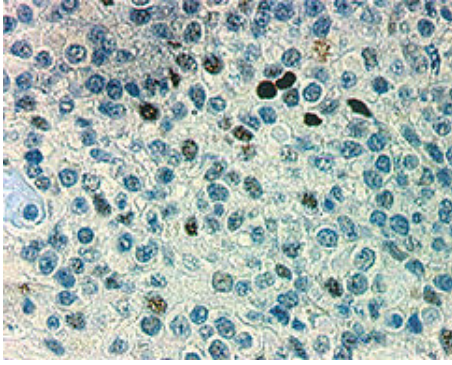
Se revisaron muestras de médula ósea obtenidas en el momento del diagnóstico de LLA en 30 niños que habían permanecido más de 5 años sin recidiva. Además se estudiaron 15 pacientes internados para ser sometidos a trasplante de médula ósea (TMO), quienes representaron el grupo de pronóstico desfavorable. En 7 de ellos se dispuso de muestra de médula ósea en el momento del diagnóstico inicial. Como controles se evaluaron biopsias medulares de 11 pacientes sin patología neoplásica. En todos los casos se dispuso de muestras de médula ósea embebidas en parafina.

#### **Métodos**

Las muestras de médula ósea se analizaron con inmunohistoquímica para determinar la expresión de p53 y MDM2. La presencia de células leucémicas se estableció morfológicamente y con el uso de marcadores inmunológicos CD3 y CD79a.

Se utilizaron los anticuerpos primarios anti-p53, clon DO-7, un anticuerpo murino monoclonal que reconoce los aminoácidos 17 a 29 de la región aminoterminal de la proteína humana p53 (Dakopatts) y el anti-MDM2, clon SMP14, un anticuerpo monoclonal murino contra la secuencia de aminoácidos 154-167 de la proteína MDM2 humana (Santa Cruz Biochemistry). La marcación se efectuó en TechMate™ 500, Dakopatts según procedimientos estandarizados.

La fijación de los anticuerpos se visualizó mediante reacción enzimática con diaminobenzidina-peróxido. Las muestras se tiñeron débilmente con hematoxilina y se prepararon controles negativos con la omisión del anticuerpo primario. Se incluyeron controles positivos -muestras de amígdalas embebidas en parafina- con expresión conocida de p53 y MDM2 (figura 1). Con la finalidad de optimizar el procedimiento de detección de MDM2, se utilizó la línea celular C6 con expresión exagerada inducida de MDM2.



**Figura 1.** Detección por inmunohistoquímica de p53 en amígdala normal.

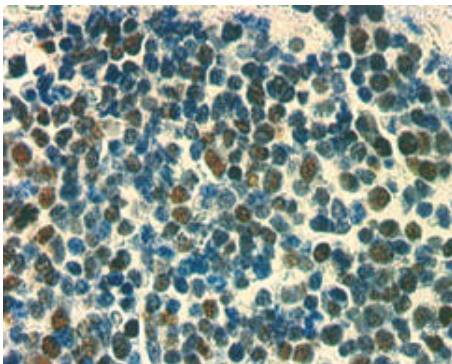
En cada preparado se contaron 500 células y se determinó la frecuencia de células mononucleares con expresión de p53 y MDM2. Las muestras con menos de un 10% de células positivas se consideraron negativas. La intensidad de la positividad para p53 y MDM2 se estableció como leve (+), intermedia (++) o intensa (+++). Las diferencias estadísticas entre los grupos se calcularon con la prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética médica del Instituto Karolinska.

### Resultados y discusión

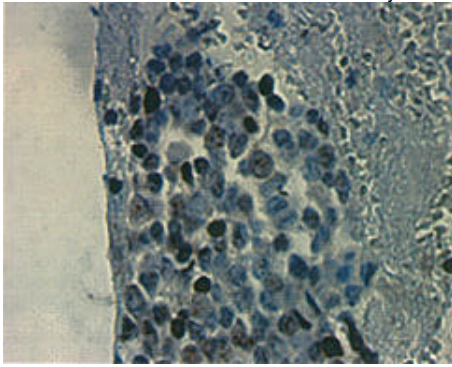
Un estudio anterior analizó la expresión de p53 y MDM2 por inmunohistoquímica en muestras de médula ósea de 23 niños con LLA.<sup>25</sup> En un caso se constató mayor expresión de la proteína p53 mientras que en 5 enfermos hubo expresión exagerada de MDM2. Estos 6 pacientes con expresión excesiva de MDM2/p53 pertenecían a un grupo con hallazgos compatibles con pronóstico adverso en el momento del diagnóstico. Con la finalidad de comprender mejor el valor pronóstico de la expresión de p53/MDM2, estudiamos muestras de médula ósea de niños con LLA en recaída, internados para estudio pretrasplante de médula ósea. Encontramos elevada incidencia de expresión aumentada de las proteínas p53 y MDM2 en comparación con los controles sin leucemia.<sup>26</sup> El objetivo del tercer estudio fue poner estas observaciones en perspectiva mediante el análisis de la expresión de p53/MDM2 en un grupo de niños con LLA que sobrevivieron más de 5 años luego del diagnóstico.

Además, se volvieron a estudiar las muestras de médula ósea originales y las obtenidas durante la recaída en el grupo con evolución desfavorable.

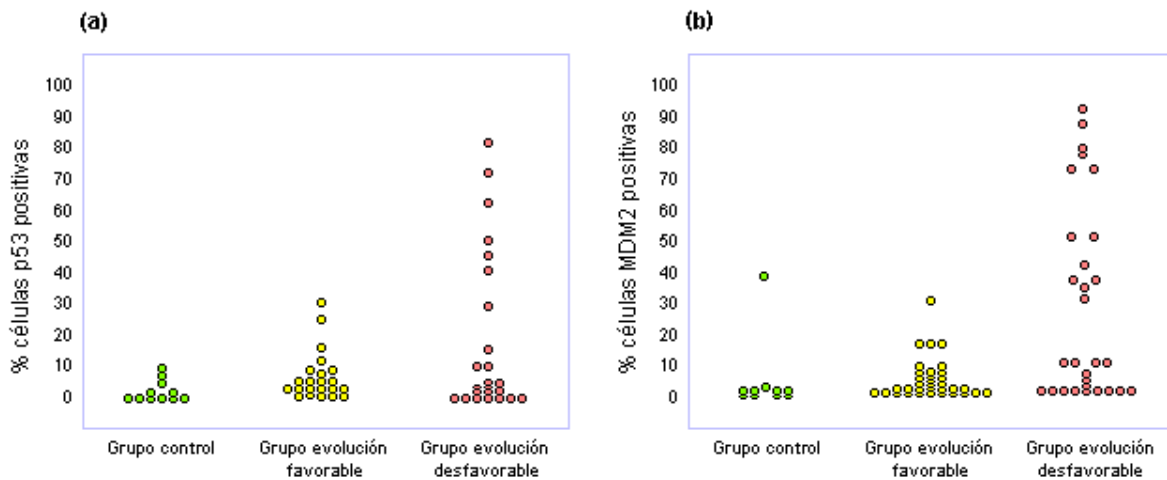
Sólo 4 de los 30 niños con LLA en remisión prolongada expresaban p53 mientras que este fenómeno se observó en 8 de 15 enfermos con recidiva ( $p = 0.01$ ). Cuatro pacientes con remisión prolongada también expresaron MDM2 versus 10 de los 15 niños con recaída leucémica ( $p = 0.0007$ ). En las muestras originales de médula ósea, la expresión exagerada de MDM2 fue más común en el grupo que presentó recidiva que en el grupo con remisión a largo plazo ( $p = 0.002$ ). Lo mismo ocurrió con la expresión simultánea de ambas proteínas ( $p = 0.028$ ). En el grupo control, hubo expresión de MDM2 en sólo un niño con enfermedad por depósito de lípidos (figuras 2, 3 y 4).



**Figura 2.** Detección por inmunohistoquímica de p53 en células de médula ósea en el momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.



**Figura 3.** Detección por inmunohistoquímica de MDM2 en células de médula ósea en el momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.



**Figura 4. (a)** expresión de p53 y **(b)** expresión de MDM2 en células leucémicas en 30 pacientes con leucemia linfoblástica aguda con sobrevida prolongada (buena evolución) y en 15 enfermos con patología avanzada (evolución desfavorable). En el grupo control está compuesto por 11 pacientes con trastornos no malignos.

Estos hallazgos coinciden con estudios moleculares en cuanto a que la alteración en la expresión de las proteínas p53 y MDM2 en el momento del diagnóstico era más frecuente en leucemias infantiles asociadas con fracaso terapéutico que en el grupo de enfermos con remisión prolongada.<sup>6-16</sup> En la mayoría de las investigaciones anteriores, la expresión de p53 y MDM2 se evaluó a nivel del ADN y ARN sin descripción de la expresión proteica. Algunos autores, por ello, enfatizaron la importancia de analizar las proteínas ya que p53/MDM2 pueden detectarse sin amplificación genética.<sup>21-23</sup> Un estudio reciente también reveló que el análisis genómico de tejidos conservados, fijados en formalina, se relaciona con el hallazgo de mutaciones artificiales.<sup>25</sup> Se requieren estudios prospectivos para conocer si las alteraciones de p53/MDM2 en el momento de la recidiva representan modificaciones secundarias de aparición durante la enfermedad o si en caso de estar presentes en el momento del diagnóstico constituyen marcadores de evolución desfavorable.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Holstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris C. p53 mutations in human cancers. *Science*. 1991; 253: 49-53.
2. Levine J, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature*. 1991; 351-453.
3. Lane D P. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992; 358: 15-16.
4. Sugimoto K, Toyoshima H, Sakai R et al: Mutations of the p53 gene in lymphoid leukemia. *Blood* 1991; 77: 1153-1156.
5. Sugimoto K, Hirano N, Toyoshima H et al: Mutations of the p53 gene in myelodysplastic syndrome (MDS) and MDS-derived leukemia. *Blood* 1993; 81: 3022- 3026.

6. Felix CA, Nau MM, Takahashi T et al: Hereditary and Acquired p53 Gene mutations in Childhood ALL. *J.Clin.Invest* 1992; 89: 640-647.
  7. Wada M, Bartram CR, Nakamura H et al: Analysis of p53 mutations in a Large Series of Lymphoid Hematologic Malignancies of Childhood. *Blood* 1993; 82: 3163- 3169.
  8. Blau O, Avigad S, Stark B et al: Exon 5 mutations in the p53 gene in relapsed childhood ALL. *Leuk Res* 1997; 21: 721-729.
  9. Kawamura M, Ohnishi H, Guo SX et al. Alterations of the p53, p21, p16, p15 and RAS genes in childhood T cell ALL. *Leuk Res* 1999; 23: 115-126.
  10. Lam V, Mc Pherson P, Salmena L et al. p53 gene status and chemosensitivity of childhood acute lymphoblastic leukaemia cells to adriamycin. *Leuk Res* 1999; 23: 871- 880.
  11. Felix CA, D'Amico D, Mitsudomi T, et al. Absence of hereditary p53 mutations in 10 familial leukemia pedigrees. *J Clin Invest* 1992;90(2):653-8.
  12. Kawamura M, Kikuchi A, Kobayashi S, et al. Mutations of the p53 and ras genes in childhood t(1;19)-acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;85(9):2546-52.
  13. Findley HW, Gu L, Yeager AM et al.Expression of Bcl-2, Bcl-xl and Bax correlate with p53 status and sensitivity to apoptosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*.1997 Apr 15;89(8):2986-93.
  14. Gump J, McGavran L, Wei Q et al.Analysis of TP53 mutations in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia.*J Pediatr Hematol Oncol*.2001 Oct 23(7):416-419.
  15. Lam V, Mc Pherson JP, Salmena L et al.p53 gene status and chemosensitivity of childhood acute lymphoblastic leukemia cells to adriamycin. *Leuke Res*.1999 Oct;23(10):871-80.
  16. Diccianni MB, Yu J, Hsiao M, Mukherjee S, Shao LE, Yu AL. Clinical significance of p53 mutations in relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1994;84(9):3105- 12.
  17. Meltzer PS. MDM2 and p53: a question of balance [editorial; comment]. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(17):1265-6.
  18. Oliner JD, Pietenpol JA, Thiagalingam S, Gyuris J, Kinzler KW, Vogelstein B. Oncoprotein MDM2 conceals the activation domain of tumour suppressor p53. *Nature* 1993;362(6423):857-60.
  19. Freedman DA,Wu I and Levine AJ.Functions of the MDM2 oncoprotein.*Cell.Mol.Life Sci*.1999;55:96-107.
  20. Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas [see comments]. *Nature* 1992;358(6381):80-3.
  21. Marks DI, Kurz BW, Link MP, et al. Altered expression of p53 and mdm-2 proteins at diagnosis is associated with early treatment failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 15(3):1158-62.
  22. Marks DI, Kurz BW, Link MP, et al. High incidence of potential p53 inactivation in poor outcome childhood acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. *Blood* 1996;87(3):1155- 61.
  23. Zhou M, Yeager AM, Smith SD, Findley HW. Overexpression of the MDM2 gene by childhood acute lymphoblastic leukemia cells expressing the wild-type p53 gene. *Blood* 1995;85(6):1608-14.
  24. Zhou M, Gu L, Abshire TC et al. Incidence and prognostic significance of MDM2 oncoprotein overexpression in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2000; 14: 61-67.
  25. Williams C, Ponten F, Moberg C et al. A high frequency of sequence alterations is due to formalin fixation of archival specimen. *Am J Pathol* 1999; 155: 1467-1471.
-

## PROGRESOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN EN LAS ÚLTIMAS DOS DÉCADAS

Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Santiago Pavlovsky**



Director Médico del Centro de Internación e Investigación "Angélica Ocampo" - FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina  
Otro trabajo publicado: «Randomized Trial of CVPP for 3 vs. 6 Cycles in Favorable Prognosis and CVPP vs. AOPE + Radiotherapy In Intermediate Prognosis Untreated Hodgkin Disease», *Journal of Clinical Oncology* 15:2652-2658, 1997

Buenos Aires, Argentina. **(especial para SIIC)**

El advenimiento de métodos menos cruentos ha permitido dejar de lado la cirugía como medio de diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin; asimismo, se ha mejorado el tratamiento, alcanzándose la curación en el 95 al 100% de los estadios localizados y en el 80 al 90% en las formas avanzadas.

### Resumen

El diagnóstico, estadificación y tratamiento de la enfermedad de Hodgkin ha sufrido profundos cambios en las últimas décadas. Con el advenimiento de métodos menos cruentos como la TAC, RMN, ECO y centellograma, no se emplea más la laparatomía; y para la estadificación se ha adoptado, desde 1988, la clasificación de Cotswolds.

La radioterapia total o extendida ha sido reemplazada por radioterapia a campos comprometidos y asociada con quimioterapia. Asimismo, las dosis son más reducidas: de 40 Gy han pasado a 20-30 Gy. La quimioterapia óptima por su eficacia terapéutica y bajos efectos secundarios es el ABVD, con 2 a 4 ciclos en estadios localizados y 6 ciclos en estadios avanzados. Esquemas más agresivos como el Standford o el BEACOPP están siendo comparados al ABVD. La quimioterapia ablativa y autotrasplante tiene su indicación en pacientes de muy mal pronóstico inicial que han demostrado quimiosensibilidad y en aquellos con recaídas precoces (antes de 18 meses) en los cuales se ha podido obtener una segunda remisión completa o parcial. Actualmente, entre el 95% y el 100% de los estadios localizados y del 80% al 90% de las formas avanzadas son factibles de ser curados con estas estrategias terapéuticas.

**Palabras clave:** Enfermedad de Hodgkin, tratamiento, quimioterapia, radioterapia, autotrasplante.

### Summary

The diagnosis, staging and treatment of Hodgkin's Disease has had deep and great changes in the last decades. Less painful methods of treatment such as CAT, RMN, ECO and Galium Scan are used now and laparotomy has been left behind. The Costwolds Classification is being used as a staging classification since 1988.

Extended field radiotherapy has been replaced by involved radiotherapy and associated to chemotherapy. At the same time, the doses has gone down from 40 Gy to 20-30 Gy. Due to its low side effects and its therapeutical results, ABVD has become the optimal treatment using 2 to 4 cycles on early stages and 6 cycles on advanced stages. More aggressive ways of treatment such as Standford V and BEACOPP are being compared to ABVD. Ablative therapy and autograft are indicated in patients with initial high risk prognosis who have shown to be sensitive to chemotherapy, those with early relapses (< 18 months) and who reached a second complete or partial remission. Nowadays, between 95 and 100% of early stages and 80 to 90% of the advanced ones are possible to be cured with these therapeutical strategies.

### Introducción

En 1980, cuando se publicó la segunda edición del libro de «Hodgkin's Disease» por el Dr. Henry Kaplan (1), los pacientes eran estadificados patológicamente con laparatomía y esplenectomía. Los enfermos con estadios patológicos I a IIIA eran tratados con radioterapia (RT) extendida, en manto o Y invertida a 40 Gy con acelerador lineal. Los que presentaban estadios IIIB y IV eran tratados con quimioterapia tipo MOPP, y como segunda línea se empleaba ABVD o RT en recaídas localizadas.



En estas dos décadas la laparatomía fue abandonada como método de estadificación y se la reemplazó por la TAC, la RMN, la ecografía y galio 67. La biopsia hepática transcutánea también dejó de aplicarse con la excepción de su uso en nódulos hepáticos y guiada por ecografía o TAC. La biopsia de médula ósea sólo se recomienda en anemia no explicada o lesiones óseas. La linfografía, por ser cruenta, tediosa y con pocos expertos operadores, fue también abandonada y sustituida por la TAC helicoidal.

La clasificación de estadios clínicos de Ann Arbor de 1971 fue reemplazada en 1988 por la clasificación de Cotswolds. Se efectuaron varios cambios, como definir enfermedad voluminosa y el compromiso clínico del bazo e hígado. Se definió remisión completa no confirmada patológicamente (CRU) con imágenes residuales por TAC o RMN.

La disminución del empleo de la laparatomía hizo que muchos centros de radioterapia emplearan una estrategia combinada de quimioterapia y RT. La terapia combinada permitió demostrar que la RT total nodal extendida o solo a campos comprometidos eran igualmente efectivas en lograr altos porcentajes de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SVG) en estadio favorable (I a IIIA) (2). Además, la terapia combinada era significativamente superior a solo RT total nodal con menores índices de recaídas y SLE. El grupo Cooperativo Alemán de Hodgkin demostró que cuando se asociaba con quimioterapia, la RT a 20 Gy vs. 30 Gy a 40 Gy lograban la misma SLE (3).

Fueron los grupos de G. Bonnadona en el Instituto del Tumor de Milán (4) y la EORTC (5) en el resto de Europa los primeros en demostrar que el ABVD era superior al MOPP, ambos asociados con RT en la SLE. Esta observación luego fue confirmada por el CALGB de los EE.UU.: el ABVD resultó superior al MOPP e igualmente efectivo que el régimen alterno MOPP/ABVD. Los pacientes tratados con ABVD solo tuvieron menos inmunosupresión, ausencia de toxicidad gonadal y de segundas neoplasias como SMD y LMA (6).

En un estudio sucesivo de un intergrupo de EE.UU. se demostró que el ABVD era igualmente efectivo que el régimen híbrido MOPP-ABV, con mucho menos toxicidad.

En nuestro país, el GATLA demostró en un estudio aleatorizado que en estadios I- IIA sin enfermedad voluminosa la quimioterapia era igualmente efectiva que la terapia combinada (7). En estadios intermedios IB, IIB y IIIA, y con áreas voluminosas, la terapia combinada era más efectiva que la quimioterapia (8).

El GATLA también demostró que en grupos de riesgo favorable (estadio I-IIA), sin enfermedad voluminosa, 3 ciclos de quimioterapia tenían similar eficacia que 6 ciclos en el índice de remisiones completas (RC) y SLE (9). Esta observación también fue confirmada por otros autores.

Recientemente se han publicado trabajos con regímenes más agresivos tales como el Stanford V (10) y el BEACOPP (11) con excelente porcentajes de RC y SLE en enfermedad de Hodgkin con pronóstico desfavorable. Están en curso estudios aleatorizados del Stanford V en intergrupos en EE.UU. y BEACOPP en la EORTC en Europa comparándolos con ABVD más RT.

En pacientes refractarios que logran RC con otros regímenes de salvataje tipo ESHAP así como recaídas precoces en que se logra una segunda RC, la consolidación con tratamiento ablativo y rescate con autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas logran 60% a 70% de SLE y 80% a 90% de SVG a 5 años. En pacientes trasplantados en remisión parcial solo el 30-40% permanece libre de enfermedad a los 5 años, y la mayoría de ellos logra RC posautotrasplante (12). Recientemente ha sido definido un índice Pronóstico Internacional para formas avanzadas de la enfermedad de Hodgkin. Esto permitiría determinar el grupo de pacientes que pueden beneficiarse con autotrasplante (13).

Luego de 20 años se publicó una nueva edición de «Hodgkin's Disease», en 1999; la publicación tiene 5 editores y más de 100 autores de capítulos de los 5 continentes, lo cual ejemplifica la complejidad actual de los conocimientos sobre esta patología (14).

Podemos concluir que, en estadios favorables I-IIIA no voluminosos, 2 a 4 ciclos de ABVD asociado con RT sobre campos comprometidos a 20-30 Gy logra tasas de SLE y SVG a 5 y 10 años aproximadamente del 95% a 100%. En los grupos desfavorables de índice pronóstico elevado, con ABVD por 6 ciclos asociado a RT sobre áreas voluminosas o persistentes luego de 3 ciclos se obtiene SLE de 70% a 80% y SVG superior al 90%, valores que reflejan los tratamientos más agresivos de salvataje incluido el autotrasplante.

## Bibliografía

1. Hodgkin's Disease: edited by Henry S. Kaplan. Second Edition. Harvard University Press, Cambridge, 1980.
  2. M. Loeffler, O. Brosteanu, D. Hasenclever, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 16:818-828, 1998.
  3. M. Loeffler, V. Diehl, M. Pfreundschuh, et al. Dose response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 15:2275-2287, 1997.
  4. A. Santoro, G. Bonadona, P. Valagussa, et al. Long term results of combined chemotherapy approach in Hodgkin's disease: Superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 5:27-37, 1987.
  5. P. Carde, A. Hagenbeck, M. Hayat et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early stage Hodgkin's disease. The H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 11:2258-2272, 1993.
  6. G. Canellos, J. Anderson, K. Propert et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 19:1478-1484, 1992.
  7. S. Pavlovsky, M. Maschio, M. T. Santarelli et al. Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy for stage I-II Hodgkin's disease. *J Nat Can Inst* 8:1466-1473, 1988.
  8. S. Pavlovsky, M.T. Santarelli, F. Sackman Muriel et al. Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy for stage III-IV A & B Hodgkin's Disease. *Ann Oncol* 3:533-537, 1992.
  9. S. Pavlovsky, E. Schwartzman, F. Lastiri et al. Randomized trial of CVPP for three versus six cycles in favorable prognosis and CVPP versus AOPE plus radiotherapy in intermediate prognosis untreated Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 15:2652-2658, 1997.
  10. S. Horning, J. Williams, N. Barlett, et al. Assessment of the Stanford V Regimen and Consolidative Radiotherapy for Bulky and Advanced Hodgkin's disease: Eastern Cooperative Oncology Group Pilot Study E 1492. *J Clin Oncol* 18:972-980, 2000.
  11. V. Diehl, J. Franklin, D. Hasenclever, et al. BEACOPP, a new dose escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced stage Hodgkin's Lymphoma: Interim Report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 16:3810-3821, 1998.
  12. A. Argiris, S. Seropian y D. L. Cooper. High dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for unselected patients with primary refractory or relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 11:665-672, 2000.
  13. D. Hasenclever, V Diehl for the International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's disease. *N. Engl J Med* 339:1506-1514, 1998.
  14. Hodgkin's Disease: edited by P. M. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl, R.T.Hoppe and L. M. Weiss, Lippin
-

## **ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCION DE CANCER DE MAMA EN PAISES EN DESARROLLO**

Columnista Experta de SIIC

**Dra. Nora Ruisánchez Peón**



Investigadora Auxiliar, Jefa del Grupo de Epidemiología Genética y Cáncer, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), Ciudad de La Habana, Cuba  
*en colaboración con*

**María Teresa Alvarez** (Dra. en Ciencias Biológicas, Investigadora Titular), **Ibis Menéndez** (Especialista de 2º. Grado en Genética Clínica, Investigadora Auxiliar), **María Luisa Buch** (Dra. en Ciencias Médicas) e **Isnalbis Ramírez** (Técnica en Productos Biológicos), del INOR

Otro trabajo publicado: Ruisánchez N, Alvarez MT, Menéndez I, Ramírez I: «Registro de cáncer de mama hereditario», *Revista Cubana de Oncología* 16(1):48-53

La Habana, Cuba (**especial para SIIC**)

La creación de un Registro de Cáncer de Mama Hereditario permite tomar medidas de control y seguimiento de los miembros en riesgo para lograr diagnósticos tempranos.

### **RESUMEN**

El cáncer constituye un problema de salud aún no resuelto a pesar de los avances científicos alcanzados en las últimas décadas. Para algunas localizaciones de esta enfermedad no existen actualmente medidas eficaces que ayuden a la prevención primaria, y entre esos cánceres se encuentran los de mama. Aunque esta neoplasia representa la primera causa de muerte entre las mujeres con cáncer, resulta imposible de actuar sobre los factores de riesgo reconocidos, como ocurre con la historia familiar de este tumor. Por tanto, debemos incrementar la prevención a nivel secundario, y el logro de diagnósticos tempranos es una alternativa de posibles curas. La creación en nuestro Instituto del Registro de Cáncer de Mama Hereditario permite tomar medidas de control y seguimiento de los miembros en riesgo para lograr los fines propuestos. Se identifica la familia según criterios de selección basados fundamentalmente en la agrupación familiar y edad al diagnóstico. Construido el pedigrí o árbol genealógico, se seleccionan los miembros en riesgo para ser incluidos en programas educativos y de control. Nuestro Registro cuenta actualmente con 80 familias. Hemos logrado diagnósticos tempranos y que mujeres con alteraciones mamarias acudan rápidamente para ser tratadas.

El Registro contribuirá a reducir la mortalidad por cáncer mamario. En los países en desarrollo como los nuestros, estas alternativas preventivas son de gran importancia, pues no requieren de costosas inversiones. Obtener diagnósticos tempranos, reducir el miedo a la enfermedad y lograr vigilancia adecuada sobre sus mamas en mujeres que rechazaban el autoexamen mamario, son logros que ya hemos alcanzado.

**Palabras clave:** cáncer de mama, herencia, registros de cáncer, prevención, diagnósticos tempranos.

### **ABSTRACT**

The familiar segregation of predisposed genes to breast cancer has been widely documented and explains the familiar cluster observed regarding this tumor. These families constitute high risk groups and the preventive measures available are uncertain.

The creation in our Institute of the Hereditary Breast Cancer Register allows the control and follow-up of the family members at risk of cancer in order to obtain earlier diagnosis and to have hopeful cure possibilities what is also a lost cost alternative for developing countries. Once the family has been identified according to selective criteria already established and the pedigree constructed, the family members are chosen to be included in an educative and control programmes. Our Register counts at present 80 families. We have achieved early diagnosis and those women having breast alterations, come to us to be treated. The Register will certainly contribute to reduce the mortality due to breast cancer. To get early diagnosis, to reduce the fear to the disease and to succeed in the appropriate surveillance on their breasts by women that had always refused the self-examination, are achievements we have already accomplished.

**Key words:** breast cancer; heritage; cancer register; prevention, early diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

No hay dudas de que el cáncer de mama (CM) constituye un problema de salud en Cuba al igual que en casi todos los países. Si consideramos las mujeres jóvenes que fallecen por esa causa y el impacto emocional que en el seno familiar significa la falta de la madre y de la esposa, no podemos ignorar la necesidad de tratar de mejorar estas situaciones.

Una de las características epidemiológicas del CM es su agrupación familiar. Hoy se acepta que un gen autosómico dominante para la susceptibilidad a esta neoplasia es segregado en esas familias. Surge así el concepto de cáncer de mama hereditario<sup>1</sup> (CMH), empleado para describir la aparición en una familia de múltiples casos de este tumor. Muy poca atención ha sido dada por los clínicos a esta cuestión. Según la literatura, del 5 al 10% de todos los CM en la población general son de este tipo.<sup>2,3</sup> En Cuba, según estudios realizados por nosotros, suman el 8.2% de la carga total de este tipo de cáncer.<sup>4</sup> Por otra parte, es sabido que resulta muy difícil, si no imposible, cambiar los factores de riesgo reconocidos para esta neoplasia. Ni para el CM en las mujeres ni para el de próstata en los varones existen medidas preventivas establecidas que ejerzan una influencia apreciable, por lo que se hace evidente que la perspectiva de una prevención primaria en CM es una ilusión. Por tanto, los esfuerzos deben ser concentrados al nivel secundario de prevención a través de diagnósticos tempranos,<sup>5,6</sup> donde las posibilidades de cura son muy grandes.

La creación en nuestro Instituto de un Registro de Cáncer de Mama Hereditario (RECMAH) tuvo el propósito de identificar familias con susceptibilidad genética a CM, las cuales constituyen grupos de riesgo reconocidos. De este modo se abre la posibilidad de actuar sobre esos grupos con el fin de lograr diagnósticos tempranos. Estos tipos de registros no requieren inversiones costosas y en los países en desarrollo como los nuestros constituyen una alternativa de prevención muy valiosa.

## MATERIAL Y METODO

Nuestro objeto de estudio es la familia con susceptibilidad genética a CM. Esta se identifica a través del *probando o caso índice*.

- a. **Identificación del caso índice.** Es el primer conocido de la familia, y es la paciente con CM que acude al Servicio de Mastología de nuestro Centro para ser atendida por su cáncer. La paciente será eliminada como posible integrante del RECMAH si refiere no tener ningún familiar con CM y más de 35 años, o no referir historia de cáncer de ovario. En caso contrario, será remitida al Grupo de Epidemiología Genética del INOR, el cual, después de una entrevista a la paciente, determinará su inclusión en el RECMAH según los criterios de selección establecidos.
- b. **Criterios de selección.** Los criterios de selección en general, son los mismos establecidos en el Proyecto MAGIC (Mutation Analysis of Genes for Inherited Cancer), dirigido por el Dr. David Goldgard, de la Unidad de Epidemiología Genética de la IARC (International Agency for Research on Cancer), Lyon, Francia, de cuyo proyecto somos colaboradores. Estos criterios son:
  - o Familias con sólo un miembro afectado:
    - o con cáncer mamario por debajo de los 35 años; ó
    - o con cáncer mamario diagnosticado por debajo de 60 años y cáncer de ovario a cualquier edad.
  - o Familias con dos miembros de 1ra. línea de consanguinidad afectados:
    - o ambos por debajo de 50 años
    - o una con CM por debajo de 50 años y un varón a cualquier edad
    - o una con CM por debajo de 50 años y una de ovario a cualquier edad.
  - o En familias de alto riesgo: cuatro casos de cáncer de mama diagnosticados por debajo de 60 años en consanguíneos de primero y segundo grado (padres, hermanos, abuelos y tíos, masculinos y femeninos de linaje tanto paterno como materno)
  - o Otras familias con riesgo excepcional no incluidas en estos criterios.

- c. **Construcción del pedigrí.** Una vez seleccionada la familia, se procede al interrogatorio de la paciente o familiar (o a los dos si fuere necesario) para la construcción del pedigrí. Se debe recoger la mayor información posible de cánceres familiares en el mayor número de generaciones. Datos tales como tiempo de evolución del cáncer en cada miembro afectado, localización del tumor, sexo, grado de consanguinidad y estado actual de los afectados son de vital importancia.
- d. **Charlas educativas, asesoramiento genético y seguimiento clínico.** Se estudia cuidadosamente el pedigrí y se seleccionan los miembros en riesgo que serán incluidos. Los miembros seleccionados son orientados sobre conducta a seguir, se les brinda apoyo psicológico y son objeto de seguimiento clínico según sea necesario. Los datos obtenidos se registran en una base de datos para facilitar el procesamiento de la información recogida.

## RESULTADOS

Hasta el momento tenemos registradas 80 familias en las que se evidencian las características del cáncer hereditario: bilateralidad de CM, exceso de múltiples cánceres primarios con patrones de tumores en síndromes específicos, como el *síndrome de cáncer de mama con edad temprana de aparición* y el *síndrome de cáncer de mama sitio específico*; transmisión vertical de CM a través de hasta 4 generaciones consecutivas, asociación de CM a otros cánceres, principalmente cáncer de próstata, patrones de transmisión de la susceptibilidad por linaje tanto materno como paterno, así como la presencia de un miembro masculino afectado en la familia. El *síndrome de cáncer de mama-ovario* no ha podido ser evidenciado, ya que generalmente las entrevistadas se refieren al cáncer ginecológico como «cáncer interior» sin precisar el órgano afectado.

Entre los pedigrís más pequeños de nuestro registro podemos citar la Familia 4, con 10 miembros en tres generaciones sucesivas y de ellos, cinco con cáncer.

La Familia 16 se corresponde con un síndrome de cáncer de mama sitio específico, en la que se puede rastrear la aparición de CM a través de cuatro generaciones consecutivas y la Familia 55 con un síndrome de cáncer de mama con edad temprana de aparición: 5 miembros femeninos con CM por debajo de 40 años.<sup>7</sup> Generalmente, los pacientes no conocen sus ancestros más allá de la generación precedente, por lo que existe la posibilidad de que la incidencia de cáncer en la familia sea aún más alta.

En las familias estudiadas hemos logrado diagnósticos tempranos en cuatro miembros de igual número de familias, así como muchos diagnósticos de tumores benignos en otras, y algo muy importante: que un porcentaje muy elevado de mujeres de esas familias acudan rápidamente a ser examinadas cuando, como resultado de su auto examen mamario, creen notar alteraciones en sus mamas.

## DISCUSION

La tarea no ha sido fácil. Convencer a mujeres que han visto fallecer a seres queridos por CM de que pueden enfrentar con éxito la enfermedad es muy difícil. Generalmente, sienten un sentimiento de derrota que no es fácil erradicar. Sabemos que en nuestras culturas latinoamericanas la palabra cáncer es considerada casi como un estigma. En nuestro país hemos logrado avances en ese terreno mediante programas educativos a través de los medios de difusión y del Programa Nacional de Prevención de Cáncer, pero aún queda mucho camino por recorrer.

Una historia familiar positiva de CM es uno de los factores de riesgo más fuerte para este tipo de cáncer.<sup>8,9</sup> El riesgo también se incrementa cuando disminuye la edad de aparición en el familiar de primera línea.<sup>10,11</sup> Las mutaciones germinales de dos genes supresores tumorales, el BRCA1 y el BRCA2, están fuertemente asociadas al cáncer mamario. Se supone que cuentan para el 85% de todos los CMH y generalmente a edades más tempranas que en la población general.<sup>12,13</sup> El gen supresor tumoral BRCA1, mapeado en el cromosoma 17q21, fue clonado y secuenciado en 1994 por Miki y cols<sup>14</sup> y está asociado al síndrome hereditario de cáncer de mama-ovario. Las mujeres portadoras de estas mutaciones germinales tienen un riesgo de 87% hasta los 70 años de aparición de CM con una edad media a los 45, y para el cáncer de ovario de 63% hasta esa misma edad,<sup>15-17</sup> pero no parece incrementar este riesgo en los varones, aunque sí pueden ser portadores y transmitir el alelo de riesgo a sus descendientes.<sup>18</sup> El gen BRCA2, mapeado en el cromosoma 13q aproximadamente al mismo tiempo que el BRCA1,<sup>19</sup> fue identificado a finales de 1995 por Wooster.<sup>20</sup> Su secuencia completa fue publicada en 1996.<sup>21</sup> Las mutaciones germinales de este gen cuentan para el 14% de los cánceres de mama en los hombres.<sup>22,23</sup> El BRCA2 parece tener una especificidad de aparición temprana como el BRCA1, pero no parece estar ligado a la aparición de cáncer de ovario.<sup>24,25</sup> Las pruebas genéticas para identificar los portadores de estos genes sólo pueden ofrecer información sobre si el individuo es portador o no, sin poder ofrecerles intervenciones o tratamientos

efectivos que les asegure que el riesgo ha sido totalmente eliminado<sup>26</sup> y, menos aún, asegurarles si tendrán o no CM. Un resultado positivo indica predisposición y no certeza para el desarrollo tumoral. La mastectomía profiláctica se mantiene como la única modalidad disponible para reducir el riesgo de CM. Estudios anatómicos han demostrado que es virtualmente imposible remover quirúrgicamente todo el tejido mamario y por tanto en ese tejido remanente puede ocurrir un CM. En particular, se estima que la mastectomía subcutánea por incisión inframamaria respetando el pezón deja alrededor de 5-15% de tejido mamario. Resultados estéticos muy satisfactorios son obtenidos con la mastectomía bilateral subcutánea asociada a técnicas reconstructivas, pero la pérdida de la sensibilidad mamilar, presente en todos los casos, parece ser la secuela más significativa de esta cirugía. Numerosas informaciones han documentado CM después de las cirugías profilácticas.<sup>27-31</sup> Debemos considerar algunos aspectos referentes a la práctica de esta cirugía señalados por Del Giglio y colaboradores:<sup>31</sup> a) la cirugía es un proceso irreversible; b) no hay datos referentes a la eficacia profiláctica de esta cirugía en mujeres portadoras de mutaciones comprobadas de los genes BRCA1 y BRCA2. (Los datos existentes se refieren a mujeres cuyo riesgo tumoral acumulado fue calculado con base a parámetros epidemiológicos) Los avances recientes en el campo de la quimioprevención podrán cambiar grandemente el perfil de riesgo de estas mujeres en los próximos años. La quimioprevención parece ofrecer resultados alentadores y se refiere a la administración de drogas o nutrientes contra el cáncer. Datos referentes a una importante reducción de riesgo de CM contralateral en mujeres con estos tumores sometidas durante 5 años a tratamiento con tamoxifeno, un inhibidor estrogénico, estimularán los esfuerzos para estudiar este efecto en mujeres sin cáncer pero con riesgo a CM. Efectos adversos también fueron observados, entre ellos, mayor número de eventos tromboembólicos y cáncer de endometrio en las mujeres tratadas, especialmente las de edades por encima de 50 años.<sup>31-33</sup> Otro antiestrogénico, el raloxifeno, muestra en los ensayos efectos protectores mayores con menor daño que el tamoxifeno, y parece brindar protección no sólo contra el CM sino también contra el cáncer de endometrio.<sup>34,35</sup> Pero tanto en el caso de la cirugía profiláctica como en la quimioprevención, no existen datos específicos de mujeres portadoras de mutaciones germinales de los genes BRCA1 y BRCA2<sup>31</sup>. Además de los bloqueadores de estrógenos, otras sustancias como los retinoides han sido estudiadas para la quimioprevención.<sup>36</sup> Como podemos ver, la efectividad de estos medios preventivos no es aún decisiva, por lo que debemos insistir en el desarrollo de técnicas que permitan diagnósticos tempranos.

En los países en desarrollo, los diagnósticos tempranos a través de registros constituyen una alternativa muy valiosa. Países de economías pobres como los nuestros no pueden pensar en la determinación masiva de mutaciones germinales en la población. Estos estudios son muy costosos y ni aún en los países más ricos están al alcance de la población general. En cambio, los registros no necesitan inversiones costosas para su ejecución, sino que dependen principalmente del interés y entusiasmo de los profesionales en su ejercicio profesional.

El Registro de Familias con CMH, que son poblaciones con riesgo elevado, no sólo significa el control de esas familias para lograr diagnósticos tempranos e incrementar la sobrevivencia. Su efectividad es mucho más amplia: integrar a las mujeres de esas familias a programas educativos que incluyan autoexamen mamario y asesoramiento genético.

Además, y muy importante, ayudarlas a enfrentar de forma no traumática el riesgo a que están expuestas, haciéndolas tomar conciencia de que no están solas ante el peligro de la enfermedad y sobre todas las cosas, hacerles comprender que el CM no es necesariamente una sentencia de muerte, y que ellas juegan un papel protagónico en el diagnóstico temprano donde las posibilidades de cura son muy grandes. Esto sólo es posible llevarlo a cabo con las mujeres de esas familias, pues es imposible determinar en la población general, qué mujeres desarrollarán CM. Las mujeres de las familias a riesgo pueden servir de guía a otras mujeres de familias sin riesgo genético, transmitiéndoles sus conocimientos sobre lo que debe hacerse para identificar alteraciones de sus mamas. Llevar este registro al plano nacional es nuestra meta.

En nuestro Instituto, además de RECCMAH, estamos en la elaboración de otros registros de cánceres hereditarios cuya transmisión hereditaria está probada, como el caso del retinoblastoma y el cáncer de colon. Respecto del primero, se considera que el 40% de todos los retinoblastomas tienen su origen en mutaciones transmitidas por herencia, en tanto que los llamados cánceres de colon no polipomatosos, del 5-10% de todos los que ocurren en la población general son de este tipo. Tenemos varios pedigrís de familias en las que se puede seguir la aparición de la enfermedad a través de varias generaciones sucesivas, y en algunas con un número muy alto de afectados a edades tempranas.

## CONCLUSIONES

Consideramos que el RECCMAH contribuirá a reducir la mortalidad por CM mediante diagnósticos tempranos y a elevar la calidad de vida de las mujeres al disminuir el número de cirugías radicales. También les permitirá reincorporarse como madres y esposas en el seno familiar y como trabajadoras

en la sociedad, y reducirá los costos asociados a largas estancias hospitalarias y costosos tratamientos oncoespecíficos.

Detener a tiempo el CM y actuar en consecuencia evitará muertes y sufrimientos a las pacientes y familiares. Esta es la batalla que libramos, sin perder la esperanza de que en un futuro más o menos cercano el desarrollo científico logre al fin la erradicación o, por lo menos, la cura total del CM, y así desaparezca para siempre como una amenaza para la sociedad en su conjunto.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos la colaboración de los compañeros del Servicio de Mastología del INOR por la cooperación prestada en la realización de este trabajo. A todos, muchas gracias.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Lynch HT, Watson P, Lynch JF. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990, 15:63-71
2. Easton D, Ford D, Peto J. Inherited susceptibility to breast cancer. *Cancer Surv* 1993, 18:95-113
3. Habibovic S, Bukvic I, Hrgovic Z. The role of BRCA1 and BRCA2 genes in hereditary breast cancer. *Med Arch* 1999, 53(1):7-12
4. Ruisánchez N, Alvarez M.T, Luaces P, Ramos S. Cáncer de mama e historia familiar. Estudio de caso control. *Rev .Inst. Nac. Cancerol (Mex)* 1993, 39(4):1023- 1929.
5. Boroci D, Tieman A, Burke W, et al. Participation in breast cancer risk counselling among women with a family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 , 8 (7):581-585
6. Richards M F. Genetic counselling for those with a family history of breast or ovarian-current practice and ethical issues. *Acta Oncol* 1999, 38(5):559-565
7. Ruisánchez N, Alvarez M.T, Menéndez I, Ramírez I. Alternativas preventivas en cáncer de mama. *Rev Inst Nac Cancerol, (Mex)*, 2000, 46 (4): 232-236
8. Anderson DF. A genetic study of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48:1029-1034
9. Couch FJ, DeShano M L, Blackwood MA, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 1997, 336:1409-1415
10. Claus EB, Risch NJ, Thompson W D. Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone Study. *Am J Hum Genet* 1991, 48:232-242
11. Hemminki K, Vaitinen P. Familial risks in second primary breast cancer based on a family cancer database. *Eur J Cancer* 1999, 35(3):445-448
12. Crosbie A, Brewer C, Campbell K, MacKay J. BRCA1 gene testing for breast and ovarian cancer in one family. *Br J Nurs* 1998, 7(22):1386-1392
13. Serova OM, Mazoyer S, Puget N, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer susceptibility gene? *Am J Hum Genet* 1997, 486-495
14. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994, 266: 66-71
15. Hosking L, Trowsdale J, Nicolai H, et al. A somatic BRCA1 mutation in an ovarian tumour. *Nature Genet* 1995, 9:343-344
16. Hamann U, Brauch H, Garvin AM, et al. German family study on hereditary breast and/or ovarian cancer: germline mutation analysis of the BRCA1 gene *Genes Chromosomes Cancer* 1997, 18(2):126-132
17. Ingvarsson S. Molecular genetics of breast cancer progression. *Semin Cancer Biol* 1999, 9(4): 277-288
18. Zelada-Hedman M. Genetic studies in familial breast cancer. Department of Molecular Medicine. Karolinska Institute, Stockholm, 1999
19. Wooster R, Neuhausen S, Mangion J , et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, in chromosome 13q12-13. *Science* 1994, 265:2088- 2090
20. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995, 378:789-792
21. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindred. *Nature Genetics* 1996; 12:333- 337

22. Couch F J, Farid LM, De Shano ML, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nature Genet* 1996, 13:123-125
23. Tirkkonen M, Kainu T, Loman N, et al. Somatic genetic alterations in BRCA2-associated and sporadic male breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1999, 23(1):56-61
24. Takahaschi H, Chiu HC, Bandera CA, et al. Mutation of the BRCA2 gene in ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1996, 2738-2741
25. Foster KA, Harrington P, Kerr J, et al. Somatic and germline mutations of the BRCA2 gene in sporadic ovarian cancer. *Cancer Res* 1996, 56: 3622-25
26. Carter CL, Jo Hailey B. Psychological issues in genetic testing for breast cancer. *Women & Health* 1999, 28(4): 73-91
27. Temple W, Lindsay R, Magi E, Urbanski S. Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. *Am J Surg* 1991, 161:413-415
28. Humphrey I. Subcutaneous mastectomy is not a prophylaxis against carcinoma of the breast . Opinion or knowledge? *Am J Surg* 1983, 145:311-312
29. Stefanek M. Bilateral prophylactic mastectomy: issues and concerns. *Monog Natl Cancer Inst* 1995, 17:37-42
30. Eldar S, Meguid M, Beatly J. Cancer of breast after prophylactic subcutaneous mastectomy. *Am J Surg* 1984, 148: 692-93
31. Del Giglio A, Colledge B, Bendit , et al. Cânceres associados a alterações nos genes BRCA1 e BRCA-2 . *Genética molecular do câncer. Soc Bras Cancerol. São Paulo, MSG Produção Ed, 2000; 133-140*
32. Schag D, Kuntz K M, Garber J E, Weeks J C. Decision analysis -effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl Med* 1997, 336: 1465-1471
33. Tamoxifen for early breast cancer; an overview of the randomised trials. Early breast cancer trialists' collaborative group. *Lancet* 1998, 351:1451-57
34. Cummings S R, Norton L, Eckert S, et al. Raloxifene reduces the risk of breast cancer and may decrease the risk of endometrial cancer in post- menopausal women. Two-years findings from the multiple outcomes of raloxifene evaluation (more ) trial. ASCO. Proc Annu meet, 1998, Abs 3
35. Cummings SR, Eckert D, Krueger K A, et al. The effect of raloxifene on risk breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999, 284:2189-2197
36. Hong W K. Molecular targets for chemoprevention . In: ASCO educational book. Los Angeles. Thirty- fourth. Ann Meet 1998, 47

---

Trabajos Distinguidos, Serie Oncología, integra el Programa SIIC-ASARCA de Educación Médica Continuada