



Volumen 16, Número 2, Noviembre 2004

## Expertos Invitados

### ● ESTUDIO CLINICOPATOLOGICO DE LAS CARACTERISTICAS Y EL SIGNIFICADO DEL COMPROMISO CERVICAL EN CASOS DE ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL: ACTUALIZACION DE UN TRABAJO PREVIAMENTE PUBLICADO

Columnista Experto de SIIC  
Dr. Lee Baines Jordan

Clinical Lecturer Histopathology

#### Introducción

Se sabe desde mucho tiempo atrás que el compromiso cervical en las neoplasias endometriales es un factor pronóstico adverso, como fuera descrito en primer término por Heyman y col.<sup>2</sup> en 1941. Este hecho ha sido reconocido mediante su incorporación en el sistema de estadificación de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO). De acuerdo con esta premisa, el estadio FIGO IIa equivale a compromiso endocervical superficial y el estadio FIGO IIb al compromiso estromal cervical.<sup>3</sup> Estos estadios fueron separados sobre la base de que el compromiso estromal (FIGO IIb) implica peor pronóstico, como establecieron Eltabbakh y Moore.<sup>4</sup> Los intentos previos por definir en forma precisa el compromiso cervical por parte del carcinoma endometrial se han dividido en cuatro tipos: 1) células neoplásicas que flotan libremente dentro del canal endocervical; 2) tumor confinado sólo a la superficie epitelial; 3) tumor que compromete el epitelio superficial y el estroma subyacente; 4) tumor confinado al estroma.<sup>5</sup> Los estudios efectuados por Kadar y col.<sup>5</sup> hallaron que el 87% del compromiso cervical incluía un componente estromal. Su conclusión fue que el compromiso cervical tiene lugar principalmente a través de la diseminación linfática. Esto contradice el concepto tradicional de diseminación luminal y las propias observaciones efectuadas en nuestro departamento.

#### Apreciación global del estudio previo: justificación y métodos

Durante nuestra práctica hemos notado a menudo la presencia de "migrantes" tumorales luminales en las neoplasias endometriales, particularmente en aquellas con compromiso cervical, y hemos notado anecdóticamente que la mayoría del compromiso estromal parecía asociado con el compromiso superficial. Esto nos llevó a intentar validar nuestras observaciones. En 2002 publicamos un estudio titulado "Estudio clínico patológico de las características y el significado del compromiso cervical en casos de adenocarcinoma endometrial";<sup>1</sup> éste fue un estudio detallado, retrospectivo, de 107 casos de adenocarcinoma endometrial primario atendidos en nuestro departamento en un período de dos años y medio (1997-1999). Estos casos fueron resecciones completas bajo la forma de histerectomías abdominales totales, luego de un diagnóstico apropiado efectuado sobre el material obtenido por método Pipelle o por raspado. Estos casos fueron derivados del área de captación ubicada al sureste de Escocia, e incluyeron todos los casos enviados al servicio de derivación terciario de gineco-oncología que se presta en Edimburgo. Todos nosotros efectuamos una revisión de los casos desde el punto de vista clínico y patológico. La evaluación clínica incluyó la edad de la paciente, el estadio FIGO y el tiempo de supervivencia. No dispusimos de datos acerca de la situación ganglionar, ya que el tratamiento por linfadenectomía no fue –y no es actualmente– una política local. La evaluación patológica incluyó el subtipo histológico, el grado del tumor primario (sobre la base de los criterios establecidos por FIGO),<sup>3</sup> y los cambios cervicales observados en cada caso. Cuando se encontraba compromiso cervical, la descripción se basaba en los cuatro niveles de criterios mencionados anteriormente.<sup>5</sup> Se

efectuó un apropiado análisis estadístico de los datos.

### **Apreciación global del estudio previo: resultados y comentarios**

Muchos de estos hallazgos señalados en nuestro estudio confirmaron lo actualmente publicado en la literatura en aquel momento, aunque varios de ellos eran nuevos.

Hallamos que la mayoría de los casos de adenocarcinoma endometrial eran del tipo endometrioides (80.4%); 7.5% mostraban diferenciación serosa y los restantes incluían carcinoma de células claras. No nos sorprendió que la mayoría de las neoplasias fuesen estadio FIGO I (59.9%), representando la mayoría de las restantes (28.0%) el estadio II.<sup>1</sup> Treinta y dos mujeres tenían compromiso cervical por parte del adenocarcinoma endometrial, lo que representa el 29.9% de todos los casos. Además identificamos lo siguiente.<sup>1</sup>

- 1) El aumento de la edad se asociaba con un estadio más avanzado al momento de la presentación.
  - 2) La diferenciación serosa se asociaba con mayor edad al momento de la presentación, peor pronóstico, estadio más avanzado y mayor probabilidad de compromiso cervical.
  - 3) La gradación histológica fue proporcional al compromiso cervical; por ejemplo, cuanto mayor era el grado, mayor probabilidad existía de encontrar compromiso cervical.
  - 4) La gradación histológica fue proporcional al estadio de la enfermedad; por ejemplo, a una peor diferenciación correspondió un estadio más avanzado.
  - 5) Presencia de "migrantes" luminales endocervicales derivados del carcinoma endometrial se asoció con compromiso cervical ( $p = 0.015$ , corrección de Yates). Es importante notar que, en este punto, otros estudios indicaban que la presencia de "migrantes" luminales no era indicativa de estadio más avanzado o de peor pronóstico.<sup>6-8</sup> La presencia de "migrantes" como único elemento debe aun ser considerada como enfermedad estadio FIGO I; nosotros sólo señalamos los "migrantes" como indicadores de verdadero compromiso en cualquier lugar del cérvix.
  - 6) La presencia de atipia dentro del epitelio glandular endocervical nativo no se asoció con compromiso cervical o la presencia de "migrantes" luminales. Sin embargo, es importante tener en cuenta entidades tales como la atipia endocervical, los cambios reactivos, la hiperplasia atípica de las células de reserva, etc., para evitar errores diagnósticos.
  - 7) De los 32/107 casos (29.9%) con compromiso cervical, cerca del 90% mostraban alguna forma de invasión epitelial de la superficie luminal. Tomando esto junto con la asociación significativa con "migrantes" luminales, concluimos que la diseminación obedece al concepto tradicional de diseminación por contigüidad e implantación superficial, y no a través de los planos tisulares profundos y los canales linfáticos (como proponían Kadar y colaboradores).<sup>5</sup>
- La elevada incidencia de compromiso cervical (29.9%) hallada en nuestro estudio fue inusual en comparación con otros estudios similares basados en resecciones, tales como los de Weiner y col.<sup>9</sup> y Fraenhoffer y col.,<sup>10</sup> quienes hallaron 9.6% y 13%, respectivamente. Estos hallazgos se correspondían más con los estudios acerca del raspado endocervical efectuados por Rubin y col.<sup>11</sup> y Nahhas y col.,<sup>12</sup> quienes encontraron 32% y 28% de compromiso cervical, respectivamente. Pese a que nuestros hallazgos pueden ser explicados por diferencias en las técnicas patológicas, selección de pacientes, aspectos sociodemográficos y de la práctica clínica, nosotros sentimos que reflejó más la importancia del adecuado muestreo tisular durante la disección, ya que un pequeño foco de compromiso cervical puede ser fácilmente obviado. Además, la presencia de "migrantes" luminales y su asociación significativa con compromiso cervical por parte del carcinoma nos llevó a sugerir que ellos debieran ser utilizados como marcadores de "verdadero" compromiso cervical, y que la identificación de "migrantes" debería llevar al patólogo a reexaminar el espécimen y efectuar un muestreo cuidadoso del cérvix, si ello no hubiese sido realizado inicialmente. Concluimos sugiriendo que, durante la disección de un espécimen de histerectomía abdominal total, el cérvix debería ser tratado –de ser posible– como en una histerectomía del tipo Wertheim, o como en una biopsia cervical realizada por cono o asa.<sup>1</sup> Sin embargo, si ello no fue posible debido a la potencial magnitud del trabajo involucrado, sugerimos que al menos sean tomados dos bloques en la primera instancia, como era nuestra práctica en ese momento.

### **Actualización del estudio previo. Nuestra experiencia desde 2002**

Señalamos que se han escrito muy pocos trabajos nuevos en esta área desde nuestra última publicación, y que era necesario efectuar una actualización de ese ensayo.

Continuando con nuestro trabajo previo, seguimos practicando nuestras recomendaciones originales, en la mayoría de los casos obtenemos muestras del cérvix en tres bloques por cada caso de neoplasia endometrial, y volvemos al espécimen si observamos "migrantes" luminales

endocervicales, pero no un verdadero compromiso cervical. Como la mayoría de nuestros patólogos locales siguieron nuestro consejo, esperábamos que nuestra tasa de detección de compromiso cervical se incrementase, y que la cantidad de neoplasias endometriales en estadio FIGO II aumentase también. Es interesante notar que ésta no ha sido la situación. La tabla 1 resalta los estadios FIGO de nuestros datos históricos comparados con el pasado reciente.

Tabla 1: Comparación de estadios FIGO entre datos previamente publicados (1997-9, 30 meses)[1] y los datos actuales (2002-4, 20 meses).

Estadio FIGO	Datos 1997-9 Casos	Datos 1997-9 Porcentaje	Datos 2002-4 Casos	Datos 2002-4 Porcentaje	Cambio porcentual
IA	19	17.8%	17	12.9%	-4.9%
IB	45	42.1%	47	35.6%	-6.5%
IC	9	8.4%	33	25.0%	+16.6%
IIA	9	8.4%	9	6.8%	-1.6%
IIB	12	11.2%	8	6.1%	-5.1%
IIIA	10	9.3%	15	11.4%	+2.1%
IIIB	2	1.9%	3	2.2%	+0.3%
IIIC	0	0.0%	0	0.0%	0.0%
IV	1	0.9%	0	0.0%	-0.9%
Totales	107	100%	132	100%	-
Tiempo	30 meses	-	20 meses	-	-
Tasa	3.6/mes	-	6.6/mes	-	-

Nosotros hallamos que la cantidad de casos con enfermedad en estadio FIGO II disminuyó, y que hubo un pequeño descenso en la cantidad de casos con "verdadero" compromiso cervical. Quizá no debimos haber esperado un aumento en la tasa de detección. Estos datos pueden reflejar el éxito de nuestra política local de detección de todos los casos de compromiso cervical o – alternativamente– puede ocurrir que tengamos que monitorear la situación a lo largo de un período mayor para eliminar las fluctuaciones aleatorias inherentes al trabajo con pequeñas muestras. Sin embargo, notamos varios hallazgos importantes.

1) La cantidad global de histerectomías abdominales totales, llevadas a cabo por la existencia de carcinoma endometrial, aumentó desde 107 en 30 meses hasta 132 en 20 meses. Este hecho refleja un incremento en la tasa mensual desde 3.6 casos/mes hasta 6.6 casos/mes. No hemos cambiado nuestra práctica ni hemos tomado trabajo extra proveniente de otros centros poblacionales. Consecuentemente, parece que el señalado aumento representa un verdadero incremento de las neoplasias endometriales, que refleja quizás el envejecimiento de la población junto con un aumento en la asociación con reconocidos factores de riesgo, como obesidad, nuliparidad y diabetes mellitus.

2). La cantidad de neoplasias estadio FIGO III ha aumentado.

3) Tuvo lugar un incremento marcado (desde 8.4% hasta 25%) en la cantidad de neoplasias estadio FIGO Ic, que son aquellos cánceres endometriales que invaden más del 50% del miometrio uterino, pero que no invaden la serosa. El motivo de este hecho no está aún claro y, como la disminución de la enfermedad estadio FIGO II, podría reflejar un verdadero cambio en la naturaleza de la enfermedad.

En síntesis, estos hallazgos indican que el cáncer endometrial, como muchos otros, es una entidad diagnóstica evolutiva, no estática, que requiere constante reevaluación a la luz de los cambios sociales y demográficos experimentados en la población. Es nuestra intención continuar revisando y actualizando nuestro trabajo en el futuro.

Los autores no manifiestan conflictos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jordan LB, Al-Nafussi A. Clinicopathological study of the pattern and significance of cervical involvement in cases of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:42-8.
2. Heyman, Renterwall O, Brenner S. The Radiumhemmet experience with radiotherapy in cancer of the corpus of the uterus. Classification, method of treatment and results. *Acta Radiol* 1941; 22:11.
3. Benedet JL, Bender H, Jones H III, Hgan HYS, Percorelli S. FIGO Committee on gynaecologic oncology: FIGO staging classifications and clinical practise guidelines in the management of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70:209- 62.
4. Eltababakh GH, Moore AD. Survival of women with surgical stage II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74:80-5.
5. Kadar NRD, Kohorn EI, LiVolsi VA, Kapp D. Histological variants of cervical involvement by endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982; 59:85-92.
6. Caron C, Tetu B, Laberge P, Bellemare G, Raymond PE. Endocervical involvement by endometrial carcinoma on fractional curettage: a clinicopathological study of 37 cases. *Mod Pathol* 1991; 4:644-7.
7. Fanning J, Alvarez PM, Tsukada Y, Piver MS. Cervical implantation metastasis by endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1991; 68:1335-9.
8. Mulvanny NJ, Nirenberg A, Oster AG. Non-primary cervical adenocarcinomas. *Pathology* 1996; 28:293-7.
9. Weiner J, Bigelow B, Demopoulos R, Beckman EM, Weiner I. The value of endocervical sampling in the staging of endometrial carcinoma. *Diag Gynecol Obstet* 2000; 70:209-62.
10. Frauenhoffer EE, Zaino RJ, Wolff TV, Whitney CE. Value of endocervical curettage in the staging of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6:195-202.
11. Rubin SC, Hoskins WJ, Safo PE et al. Management of endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1992; 45:294-8.
12. Nahhas WA, Whitney CW, Stryker JA, Curry SL, Chung CK, Mortel R. Stage II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1980; 10:303-11.

---

## ALTERACIONES INDUCIDAS POR EL AGENTE ANTI TUMORAL HEXADECILFOSFOCOLINA SOBRE EL METABOLISMO LIPIDICO EN CELULAS HepG2



Columnista Experto de SIIC  
**Dra. María Paz Carrasco Jiménez**

Profesora Titular de Universidad. Bioquímica.

Algunos compuestos análogos de los fosfolípidos naturales muestran citotoxicidad selectiva hacia diversos tipos de células tumorales. Esta especificidad en la acción antitumoral permite un uso terapéutico dirigido contra determinados tumores. Existe considerable interés en examinar la actividad biológica de estos compuestos, que inhiben el crecimiento de células transformadas sin interactuar con el ADN,<sup>1</sup> por lo que su aplicación puede complementar las quimioterapias antineoplásicas.

Las alquilfosfocolinas (APC) son un nuevo grupo de agentes antiproliferativos sintéticos y metabólicamente estables, candidatos prometedores de una nueva aproximación a la quimioterapia contra el cáncer.<sup>2</sup> La hexadecilfosfocolina (HePC) es el principal representante de las APC. Este compuesto presenta actividad citostática hacia diversos tumores y líneas celulares. Actualmente es empleado como fármaco (Miltex®) para el tratamiento t3pico paliativo de metástasis cutáneas derivadas de carcinomas mamarios.<sup>3,4</sup> Recientemente, además, algunos estudios preclínicos demostraron su utilidad para el tratamiento de ciertos linfomas cutáneos. Aparte de su eficacia antitumoral, la HePC ejerce destacable actividad contra enfermedades infecciosas parasitarias causadas por *Trypanosoma* o *Leishmania*.<sup>5,6</sup>

Debido a su carácter anfifílico, las APC pueden acceder prácticamente a todos los tejidos del organismo e incorporarse a la bicapa lipídica, interactuando con diversos componentes lipídicos y proteicos de las membranas biológicas,<sup>7</sup> pudiendo modular sus propiedades fisicoquímicas y, por tanto, los procesos celulares asociados a membrana, como las rutas de transducción de señales y metabolismo lipídico.<sup>1,8,9</sup> Además, estos agentes sintéticos presentan múltiples características de interés biológico, con alto valor potencial para la terapia antitumoral, ya que son capaces de inducir respuestas de diferenciación y apoptosis en células malignas,<sup>10,11</sup> inhibir la invasión tumoral e incluso modular la respuesta inmune.<sup>9</sup>

Sin embargo, a pesar del conocimiento de algunos de los efectos biológicos provocados por estos compuestos, aún no se ha establecido el mecanismo molecular preciso responsable de la mayoría de las acciones que determinan el alto grado de selectividad antitumoral. Existen distintas líneas de investigación que sugieren la posible interferencia de las APC con una etapa inicial en los procesos de transducción de señales en células hiperproliferativas, la cual puede ser responsable de su capacidad para inhibir el crecimiento celular.<sup>8,12</sup> Varios autores han descrito que la HePC podría actuar sobre el metabolismo de fosfolípidos a nivel de actividades fosfolipasas u otros procesos metabólicos,<sup>13-15</sup> aunque en cualquier caso la influencia de estos agentes puede ser multifactorial y ser el resultado de acciones combinadas sobre distintos sitios celulares.

Así pues, se ha propuesto una amplia variedad de posibles mecanismos de acción para HePC, en distintas líneas celulares, aunque no existen datos acerca de su influencia y efectos sobre líneas celulares de procedencia hepática. Por ello, en nuestro estudio analizamos las alteraciones ocasionadas por la HePC a nivel del metabolismo lipídico en células de hepatoma humano HepG2, con la intención de elucidar los mecanismos bioquímicos por los cuales este agente ejerce su actividad en estas células tumorales.

En primer lugar, evaluamos la actividad citotóxica y antiproliferativa de la HePC, en función de la dosis y el tiempo de exposición, en células HepG2. Nuestros datos indican que concentraciones superiores a 100  $\mu\text{M}$  durante 6 horas producen alteraciones de permeabilidad de la membrana plasmática y, en consecuencia, causan un efecto lítico, rápido e inespecífico (figura 1a). No obstante, la exposición de las células a concentraciones de HePC 50-75  $\mu\text{M}$  produce una reducción en el número de células viables sin indicios aparentes de toxicidad (figura 1b). Este resultado indica que el efecto citostático ejercido por la HePC es específico, aboliendo la proliferación celular cuando aún las células son viables.

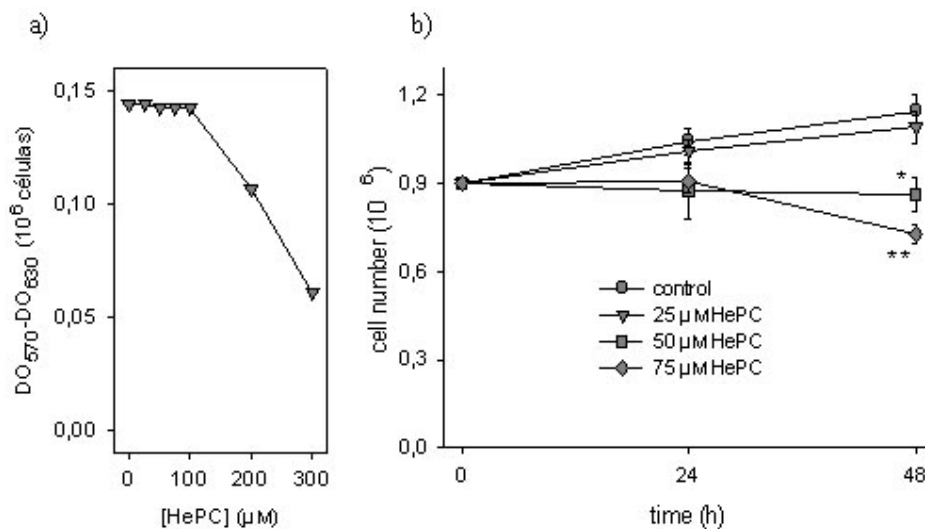


Figura 1. Efecto citotóxico y antiproliferativo de HePC en células HepG2. Las células en fase logarítmica fueron incubadas durante 6 h con diferentes concentraciones de HePC. La producción de formazán a partir de MTT se determina como absorbancia medida a 570 nm con sustracción del fondo a 630 nm por min y millón de células (a). A los tiempos seleccionados, realizamos un recuento celular con un hemocitómetro (b). Los resultados son media de tres determinaciones en respuesta a cada dosis.

Para determinar la posible interferencia de este compuesto en el metabolismo de acilglicérol se incubaron las células en presencia de HePC y glicerol marcado radiactivamente como sustrato lipogénico. La utilización de glicerol permitió analizar simultáneamente la influencia de la HePC sobre la biosíntesis de fosfolípidos y lípidos neutros, comprobando que la APC estimula la incorporación de este precursor lipogénico a diacilglicérol (DAG). El DAG es un intermediario clave en la síntesis de glicerolípidos, de modo que cabría esperar que un incremento en su síntesis produjera mayor síntesis de los lípidos de los que es precursor: triacilglicérol (TAG), fosfatidiletanolamina (PE) y fosfatidilcolina (PC). Sin embargo, los resultados obtenidos en nuestro laboratorio muestran que las células expuestas a la alquilfosfolina presentan reducción notable de la biosíntesis *de novo* del fosfolípido mayoritario PC, mientras que, simultáneamente, se produce una activación en la síntesis de TAG. El análisis detallado de la ruta de biosíntesis de PC vía CDP-colina mediante el estudio de las enzimas implicadas en la biosíntesis de este fosfolípido reveló que la actividad citosólica colina quinasa (CK) y la actividad ligada a membrana diacilglicérol

colinafosfotransferasa (CPT) permanecen inalteradas por la HePC, mientras que la actividad CTP:colina-fosfato citidililtransferasa (CT) fue sensiblemente modificada. Esta enzima cataliza la etapa limitante en la biosíntesis de PC en eucariotas superiores. Uno de los mecanismos de regulación de su actividad es el control de la traslocación de la enzima entre citosol y membranas. El proceso de traslocación es regulado por diversos lípidos y se acepta que la forma soluble de la CT, libre de lípidos, es inactiva, mientras que la ligada a membrana es activa. Después de exponer las células HepG2 a HePC durante 6 h, la actividad CT disminuye significativamente en la fracción particulada de las células e incrementa en la fracción soluble. Por tanto, nuestros resultados demuestran que la HePC afecta la distribución subcelular de la CT, interfiriendo con la traslocación de la forma soluble inactiva de la enzima a la membrana, reduciendo drásticamente la formación de PC.

Se ha descrito que en condiciones de déficit de síntesis de PC, vía CDP-colina, las células pueden responder incrementando la producción de este fosfolípido por la vía alternativa de metilación microsomal de PE. Ello constituye un mecanismo de compensación homeostático que permite mantener constantes los niveles intracelulares de PC. Cuando analizamos la síntesis de PC a partir de etanolamina, comprobamos que la exposición de las células a HePC produce un claro descenso de la radiactividad en los intermediarios metabólicos así como en el producto final, PC, de esta vía de metilación, como consecuencia de una inhibición de la actividad fosfatidiletanolamina N-metiltransferasa (PEMT). Estos resultados constituyen la primera demostración experimental de la acción de la HePC sobre el metabolismo de PC tanto a través de la vía CDP-colina como a nivel de la ruta de metilación.

Especial interés presenta la posible repercusión que las alteraciones en la biosíntesis de PC pueden tener en la formación intracelular de esfingomielina (SM), puesto que la PC es precursora, junto con las ceramidas, de estos esfingolípidos. De hecho, recientemente, mediante el empleo de precursores marcados isotópicamente, demostramos que la APC produce un fuerte descenso en la formación de SM, efecto que va acompañado de una acumulación de ceramidas.

Todos los resultados expuestos sugieren que la HePC puede interferir con rutas de transducción intracelular de señales que están implicadas en procesos tales como proliferación, diferenciación y muerte celular. Así, se indicó que la inducción de apoptosis puede depender de la relación entre las concentraciones celulares de ceramidas y DAG. Puesto que la APC provoca un aumento en la producción de ambos lípidos, es posible que este efecto sea el responsable, en parte, de las acciones producidas por HePC a nivel de proliferación y viabilidad celular.

En este sentido comprobamos, además, que las alteraciones metabólicas observadas se encuentran asociadas con un cambio en la morfología celular, evidente por microscopia óptica. Así, las micrografías de células HepG2 sometidas a tratamiento con HePC muestran alteraciones del aspecto celular, apreciándose cómo la célula adquiere forma redondeada, con una drástica reducción del volumen celular y pérdida de su capacidad de adherencia y morfología epitelial, lo que sugiere la posible inducción de un proceso apoptótico por este agente.

En conclusión, nuestro estudio, realizado en la línea celular de hepatoma HepG2, muestra que la HePC interfiere de modo específico en el metabolismo de fosfolípidos que contienen colina. Los cambios metabólicos producidos por esta APC parecen estar asociados con alteraciones morfológicas que apuntan hacia un proceso apoptótico inducido por este agente. Esto confirma el potencial de la HePC como agente antineoplásico.

Los autores no manifiestan conflictos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wieder T, Reutter W, Orfanos CE and Geilen CC (1999) Mechanisms of action of phospholipid analogs as anticancer compounds. *Prog Lipid Res* 38: 249-259.
2. Hilgard P, Klenner T, Stekar J and Unger C (1993) Alkylphosphocholines: a new class of membrane-active anticancer agents. *Cancer Chemother Pharmacol*, 32, 90- 95.
3. Clive S, Gardiner J and Leonard RC (1999) Miltefosine as a topical treatment for cutaneous metastases in breast carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*, 44: S29-S30.
4. Eue I (2001) Growth inhibition of human mammary carcinoma by liposomal hexadecylphosphocholine: Participation of

- activated macrophages in the antitumor mechanism. *Int J Cancer*, 92, 426-433.
5. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Nicholls RS, Padilla J, Engel J, Fischer C, Voss A and Berman J (2001) Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis*, 33, E57-61.
  6. Santa-Rita RM, Santos Barbosa H, Meirelles MN and de Castro SL. (2000) Effect of the alkyl-lysophospholipids on the proliferation and differentiation of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop*, 75, 219-228.
  7. Dodds PF (1995) Xenobiotic lipids: the inclusion of xenobiotic compounds in pathways of lipid biosynthesis. *Prog Lipid Res*, 34, 219-247.
  8. Arthur G and Bittman R (1998) The inhibition of cell signaling pathways by antitumor ether lipids. *Biochim Biophys Acta*, 1390, 85-102.
  9. Berkovic D (1998) Cytotoxic etherphospholipid analogues. *Gen Pharmacol*, 31, 511-517.
  10. Jendrossek V, Kugler W, Erdlenbruch B, Eibl H and Lakomek M (2001) Induction of differentiation and tetraploidy by long-term treatment of C6 rat glioma cells with erucylphosphocholine. *Int J Oncol*, 19, 673-680.
  11. Konstantinov SM, Kaminsky R, Brun R, Berger MR and Zillmann U (1997) Efficacy of anticancer alkylphosphocholines in *Trypanosoma brucei* subspecies. *Acta Trop*, 64, 145-154.
  12. Rüter GA, Verheij M, Zerp SF and van Blitterswijk WJ. (2001) Alkyl-lysophospholipids as anticancer agents and enhancers of radiation-induced apoptosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49, 415-419.
  13. Berkovic D, Luders S, Goeckenjan M, Hiddemann W and Fleer EA (1997) Differential regulation of phospholipase A2 in human leukemia cells by the etherphospholipid analogue hexadecylphosphocholine. *Biochem Pharmacol*, 53, 1725-1733.
  14. Wieder T, Orfanos CE and Geilen CC (1998) Induction of ceramide-mediated apoptosis by the anticancer phospholipid analog, hexadecylphosphocholine. *J Biol Chem*, 273: 11025-11031.
  15. Lucas L, Hernandez-Alcoceba R, Penalva V and Lacal JC (2001) Modulation of phospholipase D by hexadecylphosphorylcholine: a putative novel mechanism for its antitumoral activity. *Oncogene*, 20, 1110-1117.

---

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