

Expertos Invitados

PESQUISA DE NEOPLASIAS ESOFAGICAS SECUNDARIAS EN LOS PACIENTES CON CANCER DE CABEZA Y CUELLO



Columnista Experto de SIIC

Dr. Hans Scherübl

Columnista Experto de SIIC

Senior registrar. Gastroenterology, GI Oncology, Berlín, Alemania

Introducción

El consumo intenso de alcohol y tabaco es responsable de la aparición de cánceres sincrónicos y metacrónicos en el tracto aerodigestivo superior. Cuando aparece una patología esofágica maligna secundaria en un paciente con cáncer de cabeza y cuello (CCC) previo, el pronóstico está determinado por el cáncer esofágico y desafortunadamente es malo.¹⁻² Esto es debido al avanzado estadio tumoral en el cual el cáncer de esófago se convierte en sintomático. En los pacientes portadores de ambos cánceres, CCC y esofágico, el primero usualmente se presenta anteriormente, y hay más casos metacrónicos que sincrónicos.¹⁻⁴ Se ha preconizado, por la tanto, la pesquisa de cáncer esofágico de células escamosas en los pacientes con CCC.^{1,3,5} En analogía con la bien estudiada carcinogénesis colorrectal, Mandard y col.⁶ sugirieron un modelo de pasos progresivos en la evolución del cáncer esofágico de células escamosas. La secuencia de las modificaciones histopatológicas comprende esofagitis crónica, seguida por atrofia, displasia moderada a grave (= neoplasia intraepitelial) y, finalmente, cáncer esofágico invasivo. El concepto de la carcinogénesis escalonada denota la eficacia de la vigilancia cuidadosa de los pacientes con alto riesgo de presentar cáncer esofágico de células escamosas (CECE). Los pacientes que sobreviven a un CCC son reconocidos como propensos a la presentación de una segunda neoplasia, con un riesgo anual de 3% a 7%.^{1,7} Estudios prospectivos en Japón y Brasil detectaron neoplasia esofágica de células escamosas en 5.1% a 11.8% de los pacientes con CCC.^{3,8,9} La vigilancia general de los pacientes con CCC no se recomienda aún en los países occidentales, fundamentalmente debido a la falta de adecuada información proveniente de esta parte del mundo.^{4,10}

En este estudio utilizamos la videoesofagoscopia de alta resolución para investigar prospectivamente 148 pacientes con CCC, en búsqueda de neoplasias esofágicas escamosas secundarias. Para detectar modificaciones histológicas tempranas, aun en un esófago con aspecto macroscópicamente normal, tomamos numerosas biopsias, de acuerdo con un protocolo sistemático de biopsias. El alto índice de neoplasias esofágicas observado confirma los datos previos originados en Japón y aboga por una vigilancia más generalizada de los pacientes con CCC. Dado que la cromoendoscopia por medio de la tinción con lugol, sólo incrementa moderadamente la agudeza diagnóstica de la videoendoscopia de alta resolución en las neoplasias esofágicas de células escamosas,¹¹ empleamos la cromoendoscopia con lugol sólo para estimar la extensión mucosa de las lesiones neoplásicas tempranas y para detectar cualquier foco neoplásico adicional.

Materiales y métodos

Pacientes

Entre mayo de 2000 y agosto de 2001 se realizó un estudio prospectivo que comprendió 148 pacientes con CCC en el Hospital Universitario Benjamín Franklin, de Berlín (rebautizado como Charité-Campus Benjamin Franklin). Para todos los pacientes que presentaban historia previa o bien diagnóstico original de cáncer de cabeza y cuello (cavidad oral, laringe, orofaringe o

hipofaringe), detectado ya sea en el Departamento de Otorrinolaringología, en el de Cirugía Plástica Máxilofacial o en el de Gastroenterología se sugirió esofagogastroduodenoscopia con toma sistemática de biopsia esofágica. Los pacientes con várices esofágicas o con trastornos hemorrágicos fueron excluidos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local. Las edades de los 148 pacientes se encontraban entre los 34 y los 89 años (61.0 en promedio). Cuarenta y dos pacientes eran mujeres. El cáncer de cabeza y cuello primario estaba localizado en la cavidad oral (n = 59), la orofaringe (n = 48), la hipofaringe (n = 23) o la laringe (n = 18 pacientes). En los casos con múltiples procesos malignos primarios metacrónicos, el primer carcinoma de cabeza y cuello fue considerado como el tumor índice. El neoplasma esofágico fue clasificado como sincrónico si se había diagnosticado dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico del CCC y como metacrónico si su diagnóstico había sido posterior a los 6 meses del primario. En 75 de los 148 pacientes con CCC se realizó esofagoscopia dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico de CCC.

Endoscopia

La endoscopia se realizó mediante videoendoscopios de alta resolución (GIF-XQ 140, Olympus Optical Co. (Europa) GmbH, Hamburgo, Alemania). Las muestras para la biopsia se obtuvieron mediante pinza de biopsia con una abertura de 7.5 mm (K02 22 V-A, Endo-Flex, Voerde, Alemania). Los tejidos para biopsia fueron tomados cada 3 cm a lo largo de todo el esófago escamoso, comenzando 3 cm por encima de la unión gastroesofágica. Se tomaron cuatro biopsias a cada nivel y se las colocó en diferentes tubos de modo que las localizaciones pudieran ser documentadas separadamente. Aun en los casos de mucosa esofágica de aspecto macroscópico normal se tomaron 20 a 28 muestras de acuerdo con este protocolo estandarizado. Además, se tomaron diversas muestras de cualquier región esofágica de aspecto endoscópico anormal.

Histología

El diagnóstico final estuvo basado en una revisión independiente de los casos realizada por dos o tres observadores. Todos los observadores convinieron en el diagnóstico de cáncer o displasia (= neoplasia intraepitelial) en los pacientes descritos en este artículo. En los casos en que no se llegó a un completo acuerdo en lo referente al grado de la neoplasia intraepitelial, se consideró como consenso el acuerdo de dos sobre tres observadores.

La displasia de grados bajo y alto (sinónimo: neoplasias intraepiteliales¹²) fue definida como una transformación neoplásica inequívoca de acuerdo con criterios previamente publicados.¹³

Resultados

Cáncer esofágico de células escamosas

Entre los 148 pacientes examinados se detectaron 14 cánceres esofágicos de células escamosas invasivos en 11 pacientes (7.4%; tabla 1). Incluso tres de los once pacientes tuvieron dos cánceres esofágicos cada uno; además de estos dos cánceres esofágicos, dos de estos tres pacientes presentaban displasia esofágica en una tercera localización separada. En cuatro de los once pacientes, el CCC y el cáncer esofágico fueron diagnosticados en forma sincrónica.

Tabla 1: Características de los 11 pacientes con CCC con cáncer esofágico de células escamosas.

Edad	49-69 años (mediana 61.0)
Sexo	3 mujeres /8 hombres
Localización del cáncer esofágico (n = 14)	
Esófago superior	3
Esófago medio	8
Esófago inferior	3
Estadio del cáncer esofágico (n = 14)	
Estadio I de la UICC:	6
Estadio II de la UICC:	2
Estadio III de la UICC:	6
Localización del cáncer de cabeza y cuello	
Cavida oral	3
Orofaringe	5
Hipofaringe	2
Laringe	1
Cronología de CCC y los cánceres esofágicos*	
Sincrónico	4 pacientes
Metacrónico	7 pacientes
Intervalo de tiempo	10-114 meses (mediana 29)

CCC: Cáncer de Cabeza y Cuello. *sincrónico: cáncer esofágico diagnosticado dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico del CCC. *metacrónico: cáncer esofágico diagnosticado después de los 6 meses del diagnóstico del CCC.

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer.

Es interesante señalar que los pacientes referían sus síntomas clínicos exclusivamente en la región de la cabeza y el cuello. Los otros siete pacientes presentaron cáncer esofágico metacrónico que apareció luego de los 10, 13, 27, 29, 41, 74 y 114 meses del cáncer (primario) de cabeza y cuello. Estos pacientes no se presentaron con disfagia. Los cánceres de esófago fueron precedidos por 15 cánceres primarios de cabeza y cuello (en promedio, 1.4 CCC por cada paciente con CECE). Por el contrario, los pacientes con CCC en quienes no se detectó ni displasia ni cáncer de esófago, habían sufrido en promedio 1.1 CCC cada paciente.

Además de los 148 pacientes en estudio se diagnosticó como portadores de CECE a siete nuevos pacientes con CCC que presentaban disfagia durante el período de estudio. Dado que estos siete pacientes presentaban el síntoma de disfagia, no se los incluyó en el grupo de los 148 pacientes en estudio. Los siete pacientes sufrían CECE estenótico en estadio III. Los intervalos entre el diagnóstico del (primer) CCC y el CECE fueron de 2, 3, 5, 7, 8, 9 y 13 años. Los siete pacientes habían presentado diez CCC con anterioridad a los cánceres esofágicos presentados en el momento de la evaluación.

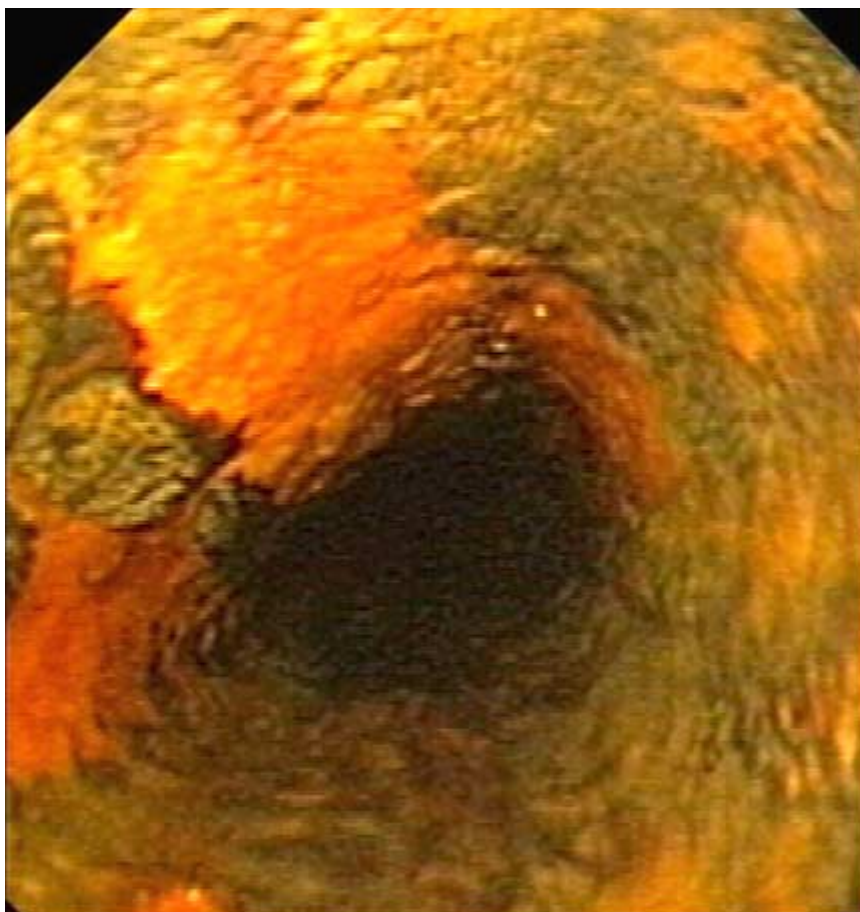
Tabla 2: Características de los 10 pacientes con CCC con displasia esofágica de células escamosas*

Edad	48-89 años (mediana 56.5)
Sexo	1 mujer / 9 hombres
Localización de la displasia (n = 12)	
Esófago superior	6
Esófago medio	2
Esófago inferior	4
Localización del cáncer de cabeza y cuello	
Cavidad oral	3
Orofaringe	3
Hipofaringe	3
Laringe	
Cronología de CCC y displasia esofágica*	
Sincrónico	9 pacientes
Metacrónico	1 paciente
Intervalo del tiempo	15 meses

CCC: cáncer de cabeza y cuello. *sincrónico: displasia esofágica diagnosticada dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico de CCC. *metacrónico: displasia esofágica diagnosticada después de los 6 meses del diagnóstico del CCC. Displasia = neoplasia intraepitelial.

Displasia esofágica de células escamosas

Aun en esófagos que tenían aspecto macroscópico normal, tomamos varias muestras para biopsia, de acuerdo con lo esbozado por el protocolo estandarizado de biopsia. Se detectó displasia esofágica de células escamosas (8 displasias de bajo grado y 4 de alto grado) en 10 de los 148 (6.8%) pacientes a quienes se les practicó la biopsia de acuerdo con ese protocolo (tabla 2). En 9 de 10 pacientes, el CCC y la displasia esofágica de células escamosas (= neoplasia intraepitelial) fueron diagnosticados sincrónicamente. La totalidad de los 13 CCC se habían presentado en los 10 pacientes con displasia esofágica (en promedio, 1.3 CCC por paciente). En todos los pacientes en que se detectó displasia o cáncer esofágico temprano, se realizó un examen ulterior mediante cromoendoscopia con solución coloreada con lugol^{8,14,15} y mediante ecografía endoscópica.¹⁶ La cromoendoscopia con lugol identificó todas las lesiones displásicas excepto una y demostró ser muy valiosa para la evaluación de la extensión mucosa de las lesiones neoplásicas tempranas (figura 1); la tinción con Lugol no detectó focos neoplásicos suplementarios. No existieron complicaciones importantes asociadas con el examen endoscópico o con la toma de biopsia.



Discusión

El cáncer de esófago es una enfermedad con una incidencia que varía sorprendentemente de acuerdo con las regiones geográficas. En áreas de alto riesgo, como Linxian, China, se han implementado programas de pesquisa masiva para la detección de CECE con el objeto de disminuir su elevado índice de mortalidad, que es de 161/100 000.¹⁷ En la mayoría de los países occidentales, la incidencia del CECE es menor a 6/100 000.^{12,18} La infrecuencia de este cáncer no justifica la implementación de un costoso programa de vigilancia endoscópica en la población general de las áreas de bajo riesgo. Sin embargo, aun en esas áreas, la vigilancia podría ser muy necesaria en los grupos de alto riesgo. Los grupos de alto riesgo para el desarrollo de CECE comprenden los consumidores intensivos de alcohol y tabaco, de sexo masculino, los pacientes con esofagitis corrosiva, acalasia o cáncer (previo) de cabeza y cuello.³

La incidencia de un cáncer secundario en pacientes que sobreviven a un CCC es del 3% al 7% anual.^{1,7,19} No obstante, la vigilancia de estos pacientes con CCC no ha sido recomendada en general hasta la fecha. Esto se debió fundamentalmente a la falta de datos adecuados, la dificultad para el diagnóstico precoz y la falta de opciones terapéuticas seguras y efectivas, aun en la década pasada.^{4,10} Aquí proporcionamos la evidencia de que 11 pacientes de un grupo de 148 (7.4%) con CCC (previo) sufrieron CECE. Esta elevada frecuencia podría haber sido de algún modo distorsionada por el hecho de que el nuestro es un hospital de referencia para la remisión de pacientes con CCC, en una población de aproximadamente 750 000 personas en la región sudoeste de Berlín.

En los centros de referencia en Alemania, el 25% de los pacientes con diagnóstico reciente de CECE son ahora informados en el grupo de los pacientes con CCC.

Muchos de los pacientes con CCC previo podrían estar acostumbrados a cierto grado de odinofagia o de disfagia, de modo que prestan escasa atención a cualquier síntoma de cáncer esofágico precoz. Esto explicaría por qué los CECE son generalmente diagnosticados tardíamente, aun en pacientes que ya han experimentado las secuelas de un CCC.^{1,2} De este modo, en nuestro estudio, seis de los siete pacientes con CECE presentaban el tumor en su estadio III. Con el objeto de detectar lesiones incipientes, aun en un esófago coloreado de aspecto macroscópicamente normal,²⁰ tomamos varias biopsias de acuerdo con un protocolo estandarizado y encontramos que 6.8% (10/148) de los pacientes biopsiados tenían displasia esofágica de células escamosas

(sinónimo: neoplasia intraepitelial^{12,21}). Este elevado porcentaje es perfectamente comparable con los índices observados en otros estudios^{3,9,11,20,24} y aporta importantes indicios de la eficacia de los protocolos de pesquisa utilizados en este estudio. Se han descrito varias estrategias alternativas de pesquisa. Estas incluyen la citología por cepillo- cápsula,²⁵ la endoscopia esofágica bianual sin tinción con lugol,²² la cromoendoscopia mediante tinción con lugol con biopsias aleatorias²⁰ o sin ellas,^{3,8,24} la endoscopia (auto)fluorescente²⁶ o la espectroscopia trimodal.²⁷ La recientemente introducida microendoscopia confocal promete salvar la brecha entre la endoscopia (macroscópica) y la microscopia²⁸ y deben ser evaluadas en la pesquisa de cambios neoplásicos tempranos en el esófago en pacientes con CCC. Estas diferentes estrategias, sin embargo, no han sido aún comparadas en ensayos clínicos controlados.

Debido a su bajo precio y a su disponibilidad generalizada, la coloración con lugol ha sido el método más frecuentemente utilizado. La tinción con lugol representa la actual tecnología de punta, al menos en cualquier ámbito en el cual la videoendoscopia de alta resolución no está disponible. Amerita mencionar que la presencia de numerosas lesiones de forma irregular, con huecos multiformes en la coloración con lugol está estrechamente asociada con un segundo CECE en los pacientes con CCC.²³ Las desventajas de la coloración con lugol son su bajo rendimiento para la detección del cáncer en pequeñas áreas sin tinción (riesgo de CECE < 1% en áreas sin coloración < 5 mm) y la posible omisión de neoplasias intraepiteliales de tinción normal. Mediante la toma de dos biopsias aleatorias en el medio del esófago, Fagundes y col.²⁰ observaron neoplasias intraepiteliales en 7/165 pacientes (4.2%) alcohólicos y fumadores, a pesar de una tinción con lugol normal del esófago escamoso. Por lo tanto, los estudios aleatorios controlados están indicados con el objeto de comparar la eficacia y la rentabilidad de las diversas estrategias. Dado que las superficies mucosas del tracto aerodigestivo superior, los pulmones y el esófago están expuestas a los mismos cancerígenos, son muchas las localizaciones anatómicas en el esófago que podrían estar en riesgo de presentar, simultánea o secuencialmente, lesiones displásicas y malignas. Esta carcinogénesis multifocal de campo extenso ("malignización del campo"), está reflejada por los hallazgos de que once pacientes con cáncer esofágico habían sufrido, en promedio, 1.4 CCC primarios, diez pacientes con una displasia esofágica habían presentado un promedio de 1.3 CCC y los restantes pacientes, un promedio de 1.1 CCC primarios. Esto sugiere que los pacientes con múltiples CCC tienen riesgo aun mayor de evolucionar hacia displasia o cáncer esofágico, o de ya estar albergándolos. El cáncer de esófago fue multifocal en 27.3% de nuestros pacientes. De manera sorprendente, observamos índices similares de displasia esofágica y de cáncer esofágico de células escamosas (6.8 vs. 7.4%). Todas las displasias esofágicas de células escamosas excepto una fueron detectadas sincrónicamente, pero la mayoría de los cánceres (63.6%) se diagnosticaron en forma metacrónica.

Por lo tanto, nuestros hallazgos insinúan que la displasia de células escamosas precede al CECE. Esto avala el concepto de la evolución escalonada del CECE, recientemente propuesto por Mandard y col.⁶ Aunque la mayoría de los CECE secundarios parecen evolucionar como neoplasmas independientes, recientemente se comunicó que una población clonal de células neoplásicas de la orofaringe o de la hipofaringe, podría ser capaz de atravesar distancias considerables para dar lugar a tumores secundarios en el esófago.²⁹ Las infecciones por el virus del papiloma humano (*human papilloma virus*,

HPV), han sido asociadas con una subcategoría de CCC así como con el CECE.

Mediante el estudio de pares de muestras de CCC y de CECE tomadas del mismo paciente, recientemente mostramos como improbable una expansión clonal de cierto tipo de HPV desde un CCC hacia un CECE ulterior, y viceversa.³⁰ Se detectaron secuencias de ADN del HPV en 61.9% de las muestras de CCC y en 66.7% de las de CECE. El tipo 16 del HPV, de alto riesgo, estaba presente en 9.8% de las mucosas esofágicas normales/inflamatorias, pero fue más frecuente (47.6%) en los CECE de los pacientes con CCC.³⁰ Si la infección por HPV 16 tiene participación causal en la carcinogénesis esofágica,³¹ la vacuna contra el HPV recientemente desarrollada podría ser efectiva en la prevención relativa al HPV en el cáncer esofágico secundario en pacientes con CCC.

La introducción de la resección endoscópica de mucosa esofágica (REME) revolucionó el tratamiento de las neoplasias esofágicas intraepiteliales y el cáncer temprano.^{5,32,33} En manos experimentadas, esta técnica terapéutica endoscópica tiene índices muy bajos de morbilidad y mortalidad y es una alternativa atractiva a la resección esofágica en ciertas situaciones. La disponibilidad generalizada de endoscopia y de REME ofrece a los pacientes con CCC no sólo la posibilidad de un diagnóstico más temprano del cáncer esofágico, sino además una opción terapéutica mínimamente invasiva efectiva, si la neoplasia esofágica de células escamosas es

diagnosticada tempranamente. Se ha comunicado que la terapia fotodinámica erradica un CECE temprano, también en los pacientes portadores de CCC.³⁴ Por lo tanto, se recomienda la vigilancia cuidadosa del CECE en los pacientes con CCC.³ Más aun, los beneficios con respecto a la supervivencia logrados mediante la pesquisa de cáncer esofágico temprano⁵ remarcan la necesidad de la implementación más generalizada de la vigilancia cuidadosa de los pacientes con CCC. Por otra parte, los pacientes que han sido sometidos a una REME u otra terapia curativa para el CECE tienen un riesgo anual del 1.2% de evolucionar hacia CCC metacrónico y un riesgo anual del 1.4% de presentar un segundo CCC primario.^{35,36}

Además de la cuidadosa vigilancia endoscópica, en los grupos con riesgo elevado de presentar cáncer de la vía aerodigestiva superior, se necesita quimioterapia preventiva efectiva.³⁷⁻³⁹ Muchos estudios recientes subrayan la relevancia de la COX-2 en la carcinogénesis humana. Mediante la evaluación de las biopsias esofágicas tomadas para este estudio, pudimos mostrar que la COX-2 tenía regulación ascendente durante la carcinogénesis en el esófago escamoso en los pacientes con CCC; es decir, la expresión de la COX-2 se incrementaba considerablemente desde un epitelio esofágico escamoso normal hasta las displasias de bajo y alto grado y, finalmente, la observada en un CECE invasivo.⁴⁰ Además, los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFR) están aumentados durante la carcinogénesis esofágica. Por tanto, los anticuerpos monoclonales contra EGFR y contra IGFR, o ambos, así como los inhibidores de las tirosinquinazas de EGFR y de IGFR son agentes promisorios para la quimioprevención.⁴¹ Se necesitan estudios prospectivos futuros para evaluar el potencial preventivo de la quimioterapia y la seguridad de los inhibidores de la COX-2 en los pacientes con CCC.

El autor no manifiesta conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

- Cooper J, Pajak T, Rubin P, Tupchong L, Brady L, Leibel S, Laramore G, Marcial V, Davis L, Cox J (1989) Second malignancies in patients who have head and neck cancer: Incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 17: 449-456.
- Leon X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, Burgues J. (1999) Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 21:204-210.
- Makuuchi H, Machimura T, Shimada H, Mizutani K, Chino O, Kise Y, Nishi T, Tanaka H, Mitomi T, Horiuchi M, Sakai M, Gotoh J, Sasaki J, Osamura Y (1996) Endoscopic screening for oesophageal cancer in 788 patients with head and neck cancers. *Tokai Exp Clin Med* 21:139-145.
- Agrawal A, Wenig B (1998) Screening for simultaneous oesophageal primary tumors. *Esophagoscopy vs esophagography. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:930-932.
- Horiuchi M, Makuuchi H, Machimura T, Tamura Y, Sakai M (1998) Survival benefit of screening for early oesophageal carcinoma in head and neck cancer patients. *Dig Endosc* 10: 110-115.
- Mandard AM, Hainaut P, Hollstein M (2000) Genetic steps in the development of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Mutation Research* 462: 335-342.
- Sturgis E, Miller R (1995) Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. *Ann Rhinol Otol Laryngol* 104:946-954.
- Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K, Yano H, Tamura S, Imamoto H, Yano T, Oku K, Miyata M, Nishiyama K (1990) Endoscopic screening of early oesophageal cancer with the Lugol dye method in patients with head and neck cancers. *Cancer* 66:2068-2071.
- Tincani A, Brandalise N, Altemani A, Scanavini R, Valerio J, Lage H, Molina G, Martins A (2000) Diagnosis of superficial oesophageal cancer and dysplasia using endoscopic screening with a 2% Lugol dye solution in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 22:170-174.
- Deleyiannis F, Weymuller E (1998) Screening patients with head and neck cancer for oesophageal cancer. A lack of adequate data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:933.
- Meyer V, Burtin P, Bour B, Blanchi A, Cales P, Oberti F, Person B, Croue A, Dohn S, Benoit R, Fabiani B, Boyer J (1997) Endoscopic detection of early oesophageal cancer in a high-risk population: does Lugol staining improve videoendoscopy? *Gastrointest Endosc* 45: 480-484.
- Gabbert H, Shimoda T, Hainaut P, Nakamura Y, Field J, Inoue H (2000) Squamous cell carcinoma of the oesophagus. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System* (Hamilton S & Aaltonen L, eds). WHO classification of tumours, IARC Press, Lyon.
- Lewin K, Appelman H (1995) Tumors of the oesophagus and stomach, pp. 43- 98. In: Rosai J, Sobin L, eds: *Atlas of tumor pathology*. AFIP, Washington.
- Endo M, Takeshita K, Yoshida M (1986) How can we diagnose early stages of oesophageal cancer? *Endoscopic diagnosis. Endoscopy* 18: 11-18.
- Sugimachi K, Ohno S, Matsuda H, Mori M, Kuwano H (1988) Lugol-combined endoscopy detection of minute malignant lesions of the thoracic oesophagus. *Ann Surg* 208:179-183.

16. Ziegler K, Sanft C, Zeitz M, Friedrich M, Stein H, Häring R, Riecken E-O (1991) Evaluation of endosonography in TN staging of oesophageal cancer. *Gut* 32: 16-20.
17. Wu YK, Huang GJ, Shao LF, Zhang YD, Lin XS (1982) Honored guest address: progress in the study and surgical treatment of cancer of the oesophagus in China, 1940-1980. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84: 30-33.
18. Fleischer D, Haddad N (1999). Neoplasia of the oesophagus. In: Castell D, Richter J (eds). *The oesophagus*, pp. 235-259. Lippincott, Philadelphia.
19. Ina H, Shibuya H, Ohashi I, Kitagawa M (1994) The frequency of a concomitant early oesophageal cancer in male patients with oral and oropharyngeal cancer. *Cancer* 73: 2038-2041.
20. Fagundes R, De Barros S, Putten A, Mello E, Wagner M, Bassi L, Bombassaro M, Gobbi D, Souto E (1999) Occult dysplasia is disclosed by Lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Endoscopy* 31: 325-328.
21. Schlemper R, Riddell R, Kato Y, Borchard F, Cooper H, Dawsey S, Dixon M, Fenoglio-Preiser C, Flejou J, Geboes H, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi A, Kim Y, Kirchner T, Klimpfing M, Koike M, Lauwers G, Lewin K, Oberhuber G, Offner F, Price A, Rubio C, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H (2000) The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 47: 251-255.
22. Petit T, Georges C, Jung G, Borel C, Bronner G, Flesch H, Massard G, Velten M, Haegele P, Schraub S (2001) Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. *Ann Oncology* 12: 643-646.
23. Muto M, Hironaka S, Natanabe M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S (2002). Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 56: 517-521.
24. Hashimoto C, Iriya K, Baba E, Navarro-Rodriguez T, Zerbini M, Eisig J, Barbuti R, Chinzon D, Prado J, Moraes-Filho P (2005) Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol* 100: 275-82.
25. Leoni-Parvex S, Mihaescu A, Pellanda A, Monnier P, Bosman F (2000) Esophageal cytology in the follow-up of patients with treated upper aerodigestive tract malignancies. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 90: 10-16.
26. Haringsma J, Tytgat G, Yano H, Iishi H, Tatsuta M, Ogihara T, Watan Sato N, Marcon N, Wilson B, Cline R (2001) Autofluorescence endoscopy: feasibility of detection of GI neoplasia unapparent to white light endoscopy with an evolving technology. *Gastroint Endosc* 53: 642-650.
27. Georgakoudi I, Jacobson B, van Dam J, Backman V, Wallace M, Müller M, Zhang Q, Badizadegan K, Sun D, Thomas G, Perelman L, Feld M (2001) Fluorescence, reflectance, and light-scattering spectroscopy for evaluating dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 120: 1620-1629.
28. MacAulay C, Lane P, Richards-Kortum R (2004). In vivo pathology: microendoscopy as a new endoscopic imaging modality. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 14: 595-620.
29. Califano J, Leong P, Koch W, Eisenberger C, Sidransky D, Westra W (1999) Second oesophageal tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma: an assessment of clonal relationships. *Clin Cancer Res* 5: 1862-1867.
30. De Villiers EM, Gunst K, Stein H, Scherübl H (2004). Esophageal squamous cell cancer in patients with head and neck cancer: Prevalence of human papillomavirus DNA sequences. *Int. J. Cancer* 109: 253-258.
31. Lu X, Zhang Y, Lin R, Liang X, Zhang Y, Wang X, Zhang Y, Wang Y, Wen H (2005) p53 polymorphism in human papillomavirus-associated Kazakh's esophageal cancer in Xinjiang, China. *World J Gastroenterol*. 10: 2775-8.
32. Makuuchi H (1996) Endoscopic mucosal resection for early oesophageal cancer. Indications and techniques. *Dig Endosc* 8: 175-179.
33. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Günter E, Mayer G, Henrich R, Vieth M, Müller H, Seitz G, Stolte M (2000) Endoscopic mucosal resection of early cancer and high- grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gastroenterology* 118: 670-677.
34. Savary J, Grosjean P, Monnier P, Fontollet C, Wagnieres G, Braichotte D, Van den Bergh H (1998) Photodynamic therapy of early squamous cell carcinomas of the esophagus: A review of 31 cases. *Endoscopy* 30: 258-265.
35. Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Watanabe A, Kawabori S, Kato M, Sugiyama T, Asaka M (2003) Head and neck cancer arising after endoscopic mucosal resection for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 35: 322-326.
36. Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, Boku N, Hironaka S, Mera K, Muto M, Ogino T, Yoshida S (2003) Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus *J Clin Oncol*. 21: 2697-702.
37. Scherübl H, von Lampe B, Faiss S, Däubler P, Bohlmann P, Plath T, Foss HD, Scherer H, Strunz A, Hoffmeister B, Stein H, Zeitz M, Riecken E-O (2002): Screening for oesophageal neoplasia in patients with head and neck cancer. *Brit J Cancer* 86: 239-243.
38. Scherübl H, Sutter A, Zeitz M (2003). NSAIDs and esophageal cancer. *Gastroenterology* 125: 1875-1876.
39. Scherübl H, Zeitz M (2004). Esophageal cancer. *N Engl J Med* 350: 1363-1364.
40. Maaser K, Däubler P, Barthel B, Heine B, von Lampe B, Stein H, Hoffmeister B, Scherer H, Scherübl H (2003) Esophageal squamous cell neoplasia in head and neck cancer patients. Upregulation of COX-2 during carcinogenesis. *Brit J Cancer* 88: 1217-1222.
41. Sutter A, Höpfner M, Huether A, Maaser K, Scherübl H (2005). Targeting the epidermal growth factor receptor by erlotinib for the treatment of esophageal cancer. *Int J Cancer*, in press.

MENINGIOMA, UN TUMOR HUMANO BENIGNO: CAMBIOS GENETICOS EN SU INICIACION Y PROGRESION



Columnista Experta de SIIC
Dra. Concha López Gines

Profesora Titular de Universidad. Campo de especialización: Biología Celular, Genética. España

Los meningiomas son tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) que constituyen aproximadamente el 20% de los tumores intracraneales. Están compuestos por células neoplásicas meningoeliales derivadas de la aracnoides, de comportamiento generalmente benigno. Se presentan en adultos, con su máxima incidencia en la década de los 60 y 70 años, son muy infrecuentes en niños. Son significativamente más frecuentes en mujeres que en hombres, en una proporción 2:1.^{1,2}

Clásicamente se diferenciaron muchos subtipos histológicos, los más frecuentes son las variantes sincitial, fibroblástica y transicional, pero la mayoría de ellas sin significación pronóstica. Una de las más importantes complicaciones en los meningiomas es su capacidad de recidivar, bien por resecciones incompletas o por agresividad biológica propia del tumor.^{1,3} La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera tres grados de agresividad: grado I o meningiomas benignos, grado II o meningiomas atípicos, y grado III o meningiomas anaplásicos.⁴ Criterios morfológicos como el pleomorfismo nuclear, la densidad celular, nucleolos prominentes, el número de mitosis, la aparición de necrosis y la capacidad de infiltración del tejido nervioso son criterios para definir estos grados. Los grados II y III presentarían mayor capacidad de recidivar y mayor posibilidad de metastatizar.

Estos tumores presentan el mejor crecimiento en cultivos de tejidos de todos los tumores del SNC, por lo que los datos citogenéticos son los más abundantes. La pérdida total o parcial del cromosoma 22 es el primer acontecimiento citogenético en el desarrollo de meningiomas, lo cual indica que algunos de sus genes deben estar implicados en la aparición de estos tumores. Sin embargo, aparecen otras alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales constituyendo un cariotipo complejo. Entre las anomalías numéricas más importantes cabe destacar las monosomías de los cromosomas 10, 14, 18 y gonosomas, y entre las estructurales las que afectan los cromosomas 6, 7, 10, 11, 13, 14, 15 y 18,⁵ así como de manera esencial el cromosoma 1 en la región 1p32-1p36.⁶⁻⁹ Todos estos cambios secundarios se asocian con la presencia de características histopatológicas atípicas y anaplásicas así como con comportamiento clínico de mayor agresividad en la evolución del tumor. Los estudios citogenéticos en meningiomas recidivantes no son muy abundantes pero la mayoría de los casos presentan un cariotipo con diferentes anomalías además de la monosomía 22.¹⁰⁻¹² Asimismo existe en la casuística revisada un pequeño número de meningiomas que junto con distintas alteraciones en su cariotipo conservan los dos cromosomas 22 (disomía 22).¹³⁻¹⁵ Las explicaciones que se dan a este hecho son de dos tipos: o bien que tras la pérdida del cromosoma 22 el otro se duplique quedando así este cromosoma en homocigosis y siendo por tanto compatible con la monosomía 22, o bien una explicación a nivel molecular, de manera que tendría lugar una microdelección o una mutación en uno o varios locus del cromosoma 22, esto no tendría expresión a nivel citogenético y se podrían observar los dos cromosomas 22.

Nuestra experiencia se basa en el estudio de 100 tumores intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Para establecer el diagnóstico histopatológico de las neoplasias y el grado morfológico de agresividad, se aplicaron los criterios establecidos por la OMS⁴ (figura 1A).

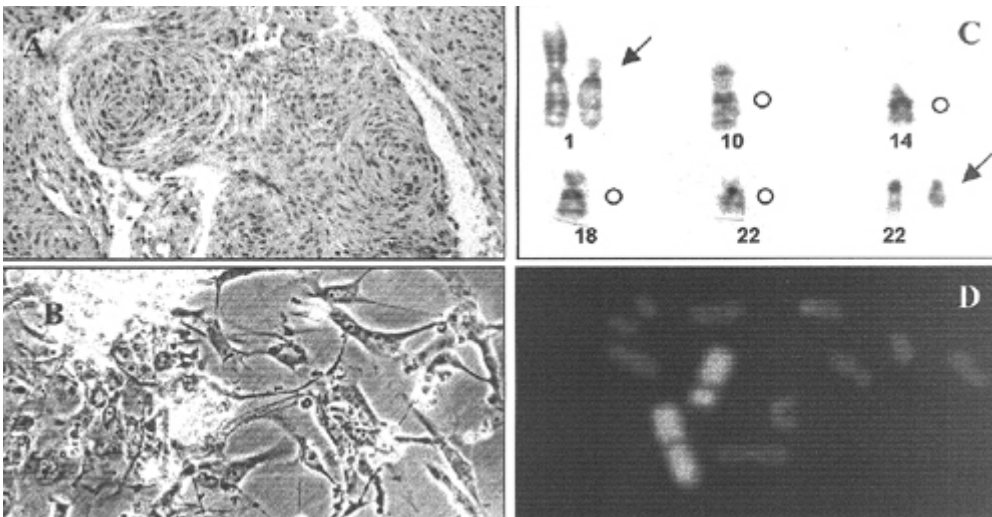


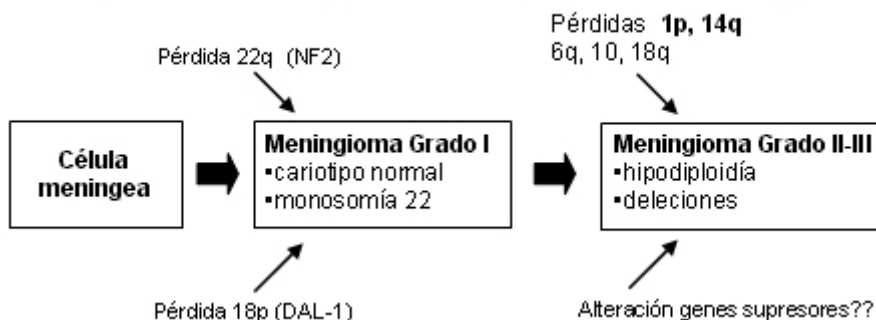
Figura 1. A) Meningioma benigno sincitial (H.E. obj. 10x). B) Meningioma atípico. Células en cultivo a las 48 horas de la siembra: las células son bipolares con nucleolos prominentes (contraste de fases 20x). C) Anomalías cromosómicas más frecuentes: delección del cromosoma 1p, monosomía del cromosoma 10, monosomía 14, monosomía 18, monosomía 22 y monosomía parcial del cromosoma 22. D) Meningioma anaplásico. Técnicas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) utilizando una sonda *painting* para el cromosoma 1, observándose un cromosoma 1 normal y un cromosoma 1 delecionado.

El estudio citogenético se realizó sobre cultivos celulares (figura 1B) y los cariotipos se establecieron según la *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN). Estudios complementarios se realizaron con técnicas inmunohistoquímicas y con las técnicas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).

De los 100 pacientes, 59 eran mujeres y 41, hombres. La mayor parte de ellos (75%) tenían entre 50 y 70 años. La localización más frecuente fue la región de la hoz (29%), seguida de la convexidad (26%). Encontramos 27 tumores correspondientes a tumores recidivantes, de los cuales 4 fueron de grado I (9%), 9 de grado II (32%) y 14 de grado III (100%).

Con respecto a los resultados citogenéticos, el 30% de los casos presentaron cariotipo normal y, de ellos, 68% correspondían a meningiomas de grado I. De los casos con alteraciones cromosómicas, 81% presentaban monosomía total o parcial del cromosoma 22 como única anomalía. De éstos 71% fueron meningiomas de grado I, 29% de grado II, y ningún caso de grado III. Cariotipos complejos se encontraron en 19% de los casos, de los cuales 13% fueron de grado I, 27% de grado II, y 60% de grado III (figura 1C). Todos estos datos demostrarían que la presencia de cariotipos complejos va en aumento con respecto al grado histológico de estos tumores, desde el 24% (grado I), al 44% (grado II), al 81% (grado III).

Esquema 1: Cambios genéticos en la progresión de meningiomas



Las anomalías numéricas más frecuentes, además de la monosomía 22, fueron las pérdidas de los cromosomas 10, 14 y 18, y los cromosomas más frecuentemente implicados en las distintas anomalías estructurales fueron: 1, 4, 7, 14 y 22; estas alteraciones fueron también estudiadas con las técnicas de FISH (figura 1D). De todas estas alteraciones se observa que la delección de la parte distal de los brazos cortos del cromosoma 1 es la más implicada y parece estar asociada a la progresión de meningiomas. Sin embargo, tanto en la literatura como en nuestros resultados un pequeño grupo de tumores presentan pérdidas en 1p sin mostrar signos histopatológicos de

anaplasia, lo que indica que en este grupo de meningiomas benignos la alteración del cromosoma 1 probablemente no es causa suficiente para su progresión.^{6,16-18} Otros cambios secundarios implicados en la progresión tumoral afectan frecuentemente los cromosomas 9p, 10q y 14q, especialmente este último, por lo general como pérdida del cromosoma entero.^{17,19,20} En nuestros casos, de los tumores de grado I con pérdidas en 1p, sólo uno presentó además pérdida del cromosoma 14; mientras que todos los meningiomas de grado II a III, excepto uno, presentaban simultáneamente pérdidas en 1p y alteraciones en el cromosoma 14.

Según los datos referidos en la bibliografía, al igual que en nuestros resultados se podrían distinguir en los meningiomas cuatro patrones citogenéticamente distintos: grupo 0, meningiomas que presentan cariotipo normal; grupo 1, tumores que presentan sólo la monosomía total o parcial del cromosoma 22 como única anomalía; grupo 2, tumores marcadamente hipodiploides con pérdidas adicionales de otros autosomas, además de la monosomía 22, y grupo 3, meningiomas con delección de los brazos cortos del cromosoma 1, principalmente a nivel de la región 1p32-1p36, además de otras anomalías cromosómicas que incluyen o no la monosomía 22.²⁰ Estos patrones citogenéticos están directamente relacionados con los distintos grados histopatológicos del tumor, de manera que los grupos 0 y 1 de cariotipos se presentarían con mayor frecuencia en los meningiomas benignos de grado I; mientras que los grupos 2 y 3 aparecerían en meningiomas atípicos y anaplásicos.

Con respecto a la capacidad de los meningiomas para recidivar, se observa que en relación con las características histopatológicas, este hecho tiene lugar fundamentalmente en los meningiomas de grado II y III.^{1,2} Este hecho también se presenta en nuestros resultados, y si además lo relacionamos con los cariotipos que presentan estos casos, se observa que 80% de los meningiomas recidivantes presentaron cariotipos complejos.

A pesar del gran conocimiento de datos citogenéticos en estos tumores, su patogénesis molecular es muy poco conocida. Mutaciones en el gen supresor de tumor NF2 (gen de la neurofibromatosis tipo II), localizado en el cromosoma 22q12.2 representarían la alteración génica más frecuente en los meningiomas.

Esta alteración aparece con una frecuencia similar en los tres grados, por lo que se la consideraría un cambio en la iniciación del tumor.^{21,22} Recientemente otro gen –el DAL-1–, localizado en el cromosoma 18p11.3, que codifica una proteína del citoesqueleto del grupo 4.1, similar a la de NF2, se ha visto alterado también en los tres grados de meningiomas, lo que supondría un acontecimiento temprano en la tumorigénesis de estas neoplasias.²³

Dado que la pérdida en el cromosoma 1p es la segunda anomalía más frecuente en estos tumores y aparece asociada con mayor agresividad biológica, se ha sugerido que genes localizados en esta región tendrían un papel relevante en la progresión tumoral. Los dos genes mejor estudiados son el p73, que codifica una proteína similar a la p53, y el gen ALPL, que codifica las fosfatasas alcalinas. Con respecto al primero, se encontraron muy pocas mutaciones, los resultados no son significativos hasta el momento.²⁴ En el segundo gen se encontró pérdida de actividad de fosfatasa alcalina en meningiomas con pérdidas en 1p.²⁵ Realizamos un estudio de la actividad de esta enzima en todos nuestros casos donde aparecían distintas delecciones del cromosoma 1p, estudiadas con las técnicas convencionales de citogenética, con FISH o con ambas, y encontramos que en 91% de los meningiomas con delecciones en 1p hay pérdida de actividad de fosfatasas alcalinas. Por ello este gen ALPL localizado en 1p36.1-p34, podría tener un papel importante en la progresión de estos tumores, comportándose como un gen supresor de tumor.

Otros estudios moleculares sobre genes alterados en muchos de los tumores malignos, como el p53, genes del ciclo celular, genes oncogénicos como el KRAS, HRAS o amplificaciones en CDK4 y MDM2, no dan de momento resultados significativos.²²

Por todo ello concluimos que, según los datos genéticos estudiados, la presencia de monosomía 22 o de mutaciones en genes como el NF2 y el DAL-1 –o ambas características– serían acontecimientos genéticos relacionados con la iniciación del fenotipo tumoral y la aparición de meningiomas de grado I. Pérdidas cromosómicas en 1p, 14q fundamentalmente, junto con alteraciones de genes supresores localizados en estas regiones serían cambios genéticos relacionados con la progresión tumoral y la transformación de meningiomas de grado I a meningiomas de grado II-III. Igualmente estos cambios secundarios podrían representar un factor pronóstico de un subgrupo de pacientes, con alto riesgo de recidivar.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Russell D, Rubinstein L. Pathology of tumors of the nervous system. 5th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1989.
2. Black P. Meningiomas. *Neurosurgery* 1993; 32:643-657.
3. Kepes J. Meningiomas: Biology, pathology and differential diagnosis. Masson Publishing, USA, 1982.
4. Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization Classification of tumors. *Cancer* 2000; 88:2887.
5. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. editors 2002. Mitelman database of chromosome aberration in cancer. <http://cgap.nci.nih.gov/chromosome/Mitelman>.
6. Bostrom J, Muhlbauer A, Reifemberger G. Deletion mapping of the short arm of chromosome 1 identifies a common region of deletion distal to DIS496 in human meningiomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 94:479-485.
7. Ishino S, Hashimoto N, Fushiki S y col. Loss of material from chromosome arm 1p during malignant progression of meningioma revealed by fluorescent in situ hybridization. *Cancer* 1998; 83:360-366.
8. Cerdá Nicolás M, López Ginés C, Pérez Bacete M y col. Histological and cytogenetic findings in benign, atypical and anaplastic human meningiomas: a study of 60 tumors. *Journal of Neuro-oncology* 2000; 00:1-10.
9. López Ginés C, Cerdá Nicolás M, Gil Benso R y col. Loss of 1p in recurrent meningiomas: a comparative study in successive recurrences by cytogenetics and fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 125:119-124.
10. López Ginés C, Cerdá Nicolás M, Barcia Salorio J y col. Cytogenetical findings of recurrent meningiomas. A study of 10 tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 85:113-117.
11. Cai DX, Banerjee R, Scheithauer BW y col. Chromosome 1p and 14q FISH analysis in clinicopathologic subsets of meningioma: diagnostic and prognostic implications. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:628-636.
12. Rey JA, Bello MJ, De Campos JM y col. Chromosomal involvement secondary to -22 in human meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 33:275-290.
13. Dumanski JP, Rouleau GA, Nordenskjöld M y col. Molecular genetic analysis of chromosome 22 in 81 cases of meningioma. *Cancer Res* 1990; 50:5863-5867.
14. Bello MJ, Campos JM, Vaquero J y col. Chromosome 22 heterozygosity is retained in most hyperdiploid and pseudodiploid meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1993; 66:117-119.
15. López Ginés C, Cerdá Nicolás M, Pérez Bacete M y col. Meningiomas con disomía 22: Estudio de 9 casos. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:663-666.
16. Lekan-deprez RH, Riegman PH, Van Drunen E y col. Cytogenetic, molecular genetic and pathological analyses in 126 meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54(2):224-235.
17. Simon M, Von Deimling A, Larson JJ y col. Allelic losses on chromosomes 14, 10 and 1 in atypical and malignant meningiomas: a genetic model of meningioma progression. *Cancer Res* 1995; 55:4696-4701.
18. Zang KD. Meningiomas: a cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 93:207-220.
19. Lamszus K, Kluwe L, Matschke J y col. Allelic losses at 1p, 9q, 10q, 14q, and 22q in the progression of aggressive meningiomas and undifferentiated meningeal sarcomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 110:103-101.
20. Ketter R, Henn W, Niedermayer I y col. Predictive value of progression-associated chromosomal aberrations for the prognosis of meningiomas: a retrospective study of 198 cases. *J Neurosurgery* 2001; 95:601-607.
21. Kross J, De Greve K, Van Tilborg A y col. Nf2 status of meningiomas is associated with tumor localization and histology. *J Pathol* 2001; 194:367-372.
22. Lamszus K. Meningioma Pathology, Genetics and Biology. *J Neuropathol* 2004; 63:275-286.
23. Gutman D, Donahoe J, Perry A y col. Loss of DAL-1, a protein-related tumor suppressor, is an important early event in the pathogenesis of meningiomas. *Human Mol Genet* 2000; 10:1495-1500.
24. Lomas J, Bello MJ, Arjona D y col. Análisis of p73 gene in meningiomas with deletion at 1p. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 129:88-91.
25. Niedermayer I, Feiden W, Henn W y col. Loss of alkaline phosphatase activity in meningiomas: A rapid histochemical technique indicating progression-associated deletion of a putative tumor suppressor gene on the distal part of the short arm of chromosome 1. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:879-886.