

## ● INFECCION POR HERPESVIRUS Y SU RELACION CON EL CANCER

Jarkov, Ucrania.

### **Este trabajo establece una relación entre la presencia de anticuerpos antiherpesvirus y el desarrollo de cáncer uterino.**

*Experimental Oncology* 24:120-122, 2002

#### **Autores:**

Martynov AV, Shmat'ko YV, Smelyanskaya MV y colaboradores

#### **Institución/es participante/s en la investigación:**

Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology, AMS of Ukraine; Kharkov Regional Oncological Hospital, Jarkov, Ucrania.

#### **Título original:**

[Detection of Herpes Virus Type 1 Antigen in Lymphocytes and Tumor Tissue of Patients with Cancer of Uterus]

#### **Título en castellano:**

Detección de Antígenos Antiherpesvirus Tipo 1 en Linfocitos y Tejidos Tumorales de Pacientes con Cáncer de útero

#### **Introducción**

Estudios recientes han aportado datos sobre la persistencia del virus herpético en inmunocitos sin alteraciones citológicas visibles, así como evidencia de linfotropismo, y demostrado la actividad carcinogénica de los herpesvirus. En células de neuroblastoma, la presencia de Herpes simple tipo 1 (HSV-1, *Herpes simplex virus type 1*) inhibe la apoptosis inducida por distintos factores, aun en ausencia de reproducción activa del virus.

El HSV-2 es capaz de inhibir la actividad y expresión de Fas ligando en células T, con lo cual éstas pierden su citotoxicidad.

La infección de células de neuroblastoma por citomegalovirus (CMV) se acompaña de alteraciones en el citoesqueleto y en el nivel de expresión de receptores de integrinas; de esta manera se promueve la movilidad y diseminación celular.

Luego de la incubación prolongada de células de neuroblastoma infectadas por CMV, éstas se volvieron resistentes al cisplatino y al etopósido, a pesar de que no se detectó ADN viral en las células. Pero después de usar ganciclovir para la inhibición de la replicación viral, se recuperó la susceptibilidad a drogas antitumorales.

El trabajo aquí presentado apuntó a revelar la existencia de antígenos del HSV-1 en linfocitos, eritrocitos y células tumorales de pacientes con cáncer de útero o fibromioma, comparándola con la observable en linfocitos y eritrocitos de pacientes con infección aguda por HSV sin signos de neoplasia.

#### **Métodos**

Las muestras fueron obtenidas de pacientes tratadas en el Hospital Oncológico Regional de Jarkov. Los 3 grupos constituidos se conformaron de la siguiente manera: el primero, 32 pacientes con cáncer primario de útero que no habían recibido ningún tratamiento; el segundo, 11 pacientes con fibromioma uterino; el tercero, de control, 30 pacientes con signos clínicos de infección por HSV y títulos elevados de anticuerpos anti HSV-1.

Durante el estudio no se utilizaron quimioterapia, radioterapia, tratamiento con inmunomoduladores ni antibióticos.

El diagnóstico y estadificación del cáncer de útero se realizó por examen de frotis de endometrio y mucosa del cérvix. Se hallaron 12, 14 y 6 pacientes en estadios I, II y III, respectivamente. Diecinueve casos correspondían a adenocarcinoma bien diferenciado, 8 eran moderadamente diferenciados, 3 poco diferenciados, 2 casos combinados con sarcoma uterino y 7 con fibrosarcoma. La estadificación se realizó con los sistemas TNM y FIGO.

El estudio se llevó a cabo en biopsias de tejido tumoral del endometrio, tejido normal de endometrio y miometrio adyacentes al tumor, muestras de nódulos fibromatosos, y eritrocitos y linfocitos obtenidos mensualmente durante 3 meses. La persistencia de HSV en linfocitos y células tumorales fue determinada por la presencia del antígeno HSV-1 tardío, detectado por inmunofluorescencia.

El resultado fue considerado positivo ante la detección de más de 5 células morfológicamente inalteradas, con fluorescencia verde intensa, en localizaciones típicas. Los resultados se calcularon sobre la base de la fórmula  $FI = A/B/A$ , donde FI es el índice de fluorescencia; A, el porcentaje de células no fluorescentes en el control; y B, el porcentaje de células no fluorescentes en el espécimen. Si  $FI > 0.2$ , la reacción es cuantitativamente positiva.

### Resultados

La determinación de antígenos del HSV-1 en pacientes con cáncer uterino mostró que aquellos se detectan en linfocitos en el 72% de los casos; en eritrocitos en el 66%; en tejido tumoral en el 50% y en tejidos normales adyacentes al tumor en sólo un 17%.

Deberá confirmarse la especificidad de la marcación de glóbulos rojos con anti HSV-1 para excluir la unión inespecífica de los antígenos con estructuras de membrana.

La mayoría de estas pacientes no tenían signos de infección por HSV, aunque en la anamnesis el antecedente de episodios de fiebre con erupción herpética fue positivo. En el grupo control, el antígeno se detectó en linfocitos de sólo el 23% de las participantes, a pesar de haber sido examinadas durante el período de infección aguda y su diagnóstico comprobado por inmunofluorescencia y ELISA en frotis de mucosa.

La comparación entre los 3 grupos reveló que la positividad en linfocitos en pacientes con fibromioma era 3 veces inferior que la del grupo con cáncer y 3.4 veces menor en eritrocitos. Los nódulos fibromatosos tenían una incidencia de antígeno 2.5 veces menor que los tejidos del primer grupo.

### Discusión

Muchos datos apuntan hacia una correlación entre la persistencia de HSV en linfocitos y un marcado desequilibrio inmune en pacientes con cáncer. A menudo la infección no presenta signos clínicos y la terapia con inmunomoduladores sólo promueve la inmunosupresión.

La detección de antígenos anti HSV-1, concluyen los autores, es más frecuente en linfocitos de mujeres con cáncer que con fibromioma de útero. El hecho parece determinar alteración de las funciones de esas células, con inhibición de su actividad citotóxica. De este modo, los herpesvirus podrían ejercer considerable influencia sobre el desarrollo de tumores

---

## COMPARAN LA EVOLUCION DE PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA SOMETIDOS A TRASPLANTE O RESECCION DE HIGADO

Barcelona, España.

**El trasplante de hígado y la resección quirúrgica de la neoplasia son opciones igualmente válidas de tratamiento en pacientes con hepatocarcinoma. La selección adecuada de los enfermos contribuye con la buena evolución.**

**Medicina Clínica (Barcelona) 118(11): 410-414, 2002**

### **Autores:**

Figueras J, Ramos E, Ibáñez L y colaboradores

### **Institución/es participante/s en la investigación:**

Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Cirugía General, Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

### **Título original:**

[Resultados a Largo Plazo del Tratamiento Quirúrgico del Hepatocarcinoma]

### **Título en castellano:**

Resultados a Largo Plazo del Tratamiento Quirúrgico del Hepatocarcinoma

### **Introducción**

El hepatocarcinoma es un tumor frecuente pero su incidencia presenta una enorme variabilidad geográfica. La etiología más común es la infección por virus B y C de hepatitis.

La mayor parte de los trabajos publicados previamente trató de demostrar la superioridad del trasplante o de la resección quirúrgica en pacientes con hepatocarcinoma. Sin embargo, ciertos aspectos metodológicos dificultaron la obtención de conclusiones confiables. Los autores recuerdan que el programa de su institución contempla la posibilidad de trasplante cuando el tumor se observa en un hígado cirrótico y en ausencia de enfermedad extrahepática. En cambio, la resección se reserva para pacientes con tumores únicos, periféricos y con buena funcionalidad del hígado.

En esta revisión publican los resultados a largo plazo de la serie de enfermos sometida a una u otra forma de tratamiento.

Señalan, sin embargo, que una de las limitaciones más importantes del trabajo tiene que ver con la selección previa de los pacientes de cada grupo.

### **Pacientes y métodos**

Entre enero de 1990 y diciembre de 2000 se realizaron 121 trasplantes de hígado (grupo 1) y 52 hepatectomías (grupo 2) como tratamiento de hepatocarcinomas, complicación habitual de las infecciones virales.

Los pacientes del grupo 1 fueron más jóvenes, tenían mayor compromiso funcional determinado por la clasificación Child-Pough y un grado más avanzado en la clasificación de Okuda.

La distribución por sexos, infección por virus B y C hepatitis y los valores de alfafetoproteína fueron semejantes en los enfermos de ambos grupos.

El diagnóstico de cáncer de hígado se basó en la anatomía patológica, niveles de alfafetoproteína superiores a 400 ng/ml y hallazgos de la tomografía computada helicoidal con triple fase. Aunque la punción aspiración con aguja fina se efectuó en forma sistemática en los primeros años del estudio, en las últimas etapas la disponibilidad de la tomografía redujo considerablemente la necesidad de punción diagnóstica.

En el 77% de los enfermos (n: 93) del grupo 1 y en el 67% (n: 35) del grupo 2 se realizó quimioembolización preoperatoria con doxorubicina, lipiodol y partículas de esponja de gelatina. A los 7 y 30 días del procedimiento se realizó tomografía computada para establecer, en forma prequirúrgica, el estadio TNM. El tiempo promedio que transcurrió entre la quimioembolización y la resección, en individuos del grupo 2, fue de 2.9 meses. Dos de los 121 enfermos sometidos a trasplante habían sido intervenidos para resección en forma previa.

En pacientes del grupo 1, el tiempo promedio en lista de espera fue de 3.06 meses. Los sujetos sometidos a trasplante se subdividieron en otros dos grupos: 1A y 1B según la intervención se hubiera realizado entre 1990 y 1995 o entre 1996 y 2000. El tiempo en lista de espera fue de 1.74 meses y de 3.84 meses en pacientes de los grupos 1A y 1B, respectivamente. El tratamiento inmunosupresor incluyó globulinas antitímocíticas y corticoides.

En sujetos con adecuada funcionalidad renal se indicaron fármacos anticalcineurina (ciclosporina A o tacrolimus).

### **Resultados**

El estadio tumoral fue más avanzado en sujetos del grupo 1. En este grupo se constató además mayor incidencia de bilobularidad y un número más elevado de nódulos. El estadio, según la clasificación pTNM, fue más avanzado pero los pacientes del grupo 2 tenían tumores de mayor tamaño.

La mortalidad operatoria fue del 4% y del 2% en enfermos de los grupos 1 y 2, respectivamente.

La supervivencia a los 5 años fue del 68% en sujetos del grupo 1 y del 63% en individuos del grupo 2. En forma similar, la supervivencia a los 10 años fue del 42% y 45%, respectivamente.

La supervivencia libre de enfermedad a los 10 años fue significativamente superior en pacientes del grupo 1 (42%) en comparación con los del grupo 2 (29%,  $p=0.032$ ). Hubo recidiva tumoral en el 10.6% y 65.5% de los enfermos del grupo 1 y 2, respectivamente ( $p<0.0001$ ).

En el grupo 1, los factores que influyeron significativamente en la aparición de recidiva fueron la invasión macroscópica o microscópica, un valor de alfafetoproteína por encima de los 300 ng/ml y el estadio pT4. En el modelo de variables múltiples, la invasión microscópica y el nivel de alfafetoproteína fueron factores de recidiva tumoral.

En forma similar, en los enfermos del grupo 2, la invasión microscópica y el estadio pT3-4 (incluye los dos tipos de invasión vascular) fueron parámetros predictivos de reaparición del tumor, aunque en el modelo de variables múltiples sólo el último mantuvo significancia.

### Discusión

Los pacientes cirróticos con hepatocarcinoma que pueden ser sometidos a cirugía de resección o trasplante representan una minoría. Habitualmente, las condiciones del enfermo y las características de la neoplasia no permiten seleccionar el tipo de tratamiento. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de casos, puede optarse por cualquiera de las alternativas.

Según los autores, los resultados de la investigación actual y la experiencia global permitirían examinar dos posibles algoritmos de terapia. El primero de ellos contempla la resección, siempre que sea posible, en cualquier paciente con hepatocarcinoma. En caso contrario puede evaluarse la posibilidad de trasplante. La principal ventaja de esta conducta es la de "ahorrar" órganos potencialmente trasplantables. El segundo algoritmo consiste en considerar en primer lugar el trasplante (siempre que no haya contraindicaciones). Aunque los trabajos no son categóricos en este sentido, la información completa sugiere que la resección en pacientes con buena función hepática, sin hipertensión portal y con tumores de menos de 5 cm, se asocia con excelente evolución.

En conclusión, ambas alternativas se complementan; con una adecuada selección de enfermos, los dos procedimientos se acompañan de buena evolución

### Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuáles son las indicaciones de resección quirúrgica en pacientes con hepatocarcinoma?

- A. *Nódulo único.*
- B. *Nódulo de menos de 5 cm.*
- C. *Nódulo periférico.*
- D. *Todas ellas.*

[Respuesta Correcta](#)

---

## EVALUAN ESTRATEGIA DE PESQUISA PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

Harrow, Reino Unido.

**La sigmoidoscopia flexible única permite la detección de pacientes con riesgo elevado de cáncer colorrectal.**

*The Lancet* 359:1291-1300, 2002

### **Autores:**

Atkin WS, Cook CF, Cuzick J y colaboradores

### **Institución/es participante/s en la investigación:**

Cancer Research UK Colorectal Cancer Unit, St Mark's Hospital, Harrow, Reino Unido y otros centros colaboradores

### **Título original:**

[Single Flexible Sigmoidoscopy Screening to Prevent Colorectal: Baseline Findings of a UK Multicentre Randomised Trial]

### **Título en castellano:**

Pesquisa Mediante Sigmoidoscopia Flexible Unica para Evitar el Cáncer Colorrectal. Hallazgos Iniciales de un Estudio Multicéntrico Aleatorizado del Reino Unido

### **Introducción**

Un estudio, controlado y aleatorizado, examina actualmente la hipótesis de que la pesquisa mediante sigmoidoscopia flexible realizada en una sola ocasión a los 60 años constituye un medio aceptable y económico para reducir la incidencia de mortalidad por neoplasia colorrectal. La escasa sobrevida que presenta la enfermedad, destacan los autores, se debe a que el diagnóstico se efectúa en estadios avanzados. Cuando la neoplasia es reciente, localizada y asintomática, las tasas de curación exceden el 90%.

El cáncer colorrectal es potencialmente evitable mediante pesquisa poblacional, debido a que la mayoría de los tumores malignos se desarrollan a partir de pólipos adenomatosos. La evolución de la neoplasia a partir de un adenoma es generalmente lenta, requiere en promedio 10 años, por lo que se cuenta con tiempo suficiente para la detección y remoción del adenoma mediante la pesquisa en la fase preinvasiva. Los métodos de rastreo por prueba de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia se encuentran en estudio en el Reino Unido para su implementación nacional. Respecto de esta última, cabe destacar que 2 tercios de los adenomas y neoplasias se localizan en recto y colon sigmoide, al alcance del sigmoidoscopio flexible, y que el procedimiento sólo tarda 5 minutos, sin necesidad de sedación. Debido a que la detección de adenomas distales aumenta con la edad hasta los 60 años, la evaluación única mediante el procedimiento en mayores de esta edad puede ser eficaz y económica para reducir las tasas de incidencia.

El objetivo del estudio comprende la identificación de la edad óptima de la pesquisa mediante la inclusión de sujetos con edades comprendidas entre los 55 y 64 años. En el régimen de rastreo propuesto, los pólipos pequeños son removidos durante la sigmoidoscopia; se procede a la colonoscopia y vigilancia sólo ante la detección de pólipos con características asociadas con riesgo elevado de lesiones avanzadas.

Los autores evaluarán si su estrategia es más eficaz y económica que la recomendada en EE.UU., que comprende la pesquisa a partir de los 50 años por prueba de sangre oculta anual, sigmoidoscopia flexible cada 5 años con colonoscopia en caso de pólipo adenomatoso o colonoscopia cada 10 años. Las fases de inclusión en el estudio y de pesquisa están completas y la cohorte será controlada durante 15 años. La información reunida hasta el momento permite el análisis de la tasa de detección de neoplasias, aceptabilidad, seguridad y factibilidad del método.

### **Métodos**

El estudio se realiza con la colaboración de 14 centros geográficos de Inglaterra, Gales y Escocia. Todos los pacientes de los clínicos participantes entre los 55 y 64 años fueron invitados a integrar la experiencia. Los sujetos aptos recibieron información sobre el cáncer de colon y la prueba de pesquisa junto con un cuestionario con preguntas sobre los antecedentes familiares de cáncer colorrectal, trastornos intestinales, evaluaciones en los 3 años previos e interés de ser evaluado por sigmoidoscopia. Los individuos con antecedentes personales o familiares de cáncer colorrectal, adenoma, enfermedad intestinal inflamatoria, sigmoidoscopia o colonoscopia en los 3 años previos o problemas de salud fueron excluidos de la experiencia.

Las personas interesadas se distribuyeron de manera aleatorizada en los grupos pesquisa y control. La preparación consistió en la administración de un enema en la hora previa al estudio. Antes del procedimiento los participantes recibieron más información y completaron un cuestionario sobre antecedentes de enfermedades y cirugías, tratamientos actuales y consumo de anticoagulantes o aspirina. Luego del estudio recibieron una carta con los resultados y limitaciones del procedimiento. Según el protocolo, los endoscopistas removieron los pólipos pequeños e ignoraron los menores de 3 mm de diámetro en los 5 cm distales del recto de apariencia hiperplásica.

La colonoscopia se efectuó en pacientes con pólipos de diámetro superior a 1 cm, más de 3 adenomas, histología tubulovelloso o vellosa, displasia o malignidad significativas y más de 20 pólipos hiperplásicos por encima del colon distal. Los autores intentaron programar el procedimiento dentro de las 3 semanas posteriores a la sigmoidoscopia. La aparición de efectos adversos de carácter físico y psicológico fue cuidadosamente monitorizado.

El estado de ansiedad se evaluó 3 y 6 meses antes del estudio y 12 meses después. Los participantes completaron un cuestionario sobre el grado de dolor esperado y experimentado, efectos adversos y su experiencia con el examen. Otro cuestionario enviado a los 3 meses del procedimiento permitió conocer el grado de satisfacción, el desarrollo de algún tipo de evento y el contacto con su médico clínico o con la unidad de endoscopia.

### **Resultados**

La inclusión de los participantes al estudio se efectuó entre 1996 y 1999. En total colaboraron 2 102 clínicos y 170 432 voluntarios (113 178 en el grupo control y 57 254 en el intervención). El 71% del grupo intervención se sometió al estudio; en el 72% de los casos el procedimiento no reveló anomalías y los pacientes recibieron el alta. El 22% recibió el alta luego del análisis patológico de las muestras que reveló patología no significativa o pólipos de escaso riesgo. El 5% del grupo fue evaluado mediante colonoscopia; en 1 380 casos se confirmó riesgo elevado, 175 presentaron pólipos de bajo riesgo y en 69 no se confirmaron pólipos distales. De los 2 051 sujetos evaluados mediante colonoscopia, 156 requirieron cirugía, 1 754 fueron sometidos a colonoscopia de control y 150 recibieron el alta. Un total de 191 individuos fue intervenido mediante cirugía debido a neoplasia, remoción de lesiones y colectomía. En el 25% de los casos se extrajeron uno o más pólipos distales.

El 3% presentó pólipos con diámetro mayor de 1 cm, y la mayoría fue removido por colonoscopia. Al 12% se le diagnosticó uno o más adenomas. En el 5% se detectó lesiones de riesgo elevado y en el 0.3% se efectuó diagnóstico de neoplasia. Las prevalencias de adenomas, lesiones de alto riesgo y neoplasias de los hombres duplicaron a las de mujeres.

El 23% de los sujetos sometidos a colonoscopia presentó uno o más pólipos en colon proximal. Aunque la mayoría de la muestra evaluada por colonoscopia exhibió lesiones distales de riesgo elevado en la sigmoidoscopia, los hombres presentaron con mayor frecuencia pólipos proximales, adenomas o adenomas avanzados. La tasa de detección de cáncer colorrectal fue de 3.5 por cada 1 000 procedimientos (142 neoplasias detectadas en 140 personas). El 62% presentó neoplasia en estadio A de Duke. Se detectó cáncer colorrectal avanzado en 36 sujetos; el 28% de los casos y el 10% de los sujetos con tumores localizados refirieron hemorragia rectal o incremento de la frecuencia evacuatoria en el cuestionario previo al estudio. Hubo 5 perforaciones, una en el grupo sometido a sigmoidoscopia y las otras 4 en los sujetos evaluados mediante colonoscopia, en todos los casos posteriores a la polipectomía.

Luego de la sigmoidoscopia 12 pacientes debieron ser internados por hemorragia; 8 de ellos con el antecedente de polipectomía.

Nueve sujetos sometidos a colonoscopia también fueron hospitalizados por hemorragia luego de la polipectomía. Un total de 77 personas presentaron hemorragia dentro del mes posterior a la sigmoidoscopia, fenómeno experimentado por 7 sujetos evaluados mediante colonoscopia. El 0.2% se desvaneció o experimentó un episodio vasovagal. De los 39 671 personas que completaron el cuestionario, el 80% refirió no haber sufrido o sólo haber experimentado dolor leve durante el estudio, mientras que el 3% describió dolor intenso. La prueba fue menos dolorosa de lo esperada en el 42% y más dolorosa en el 20% de los encuestados.

De los 36 865 individuos que completaron el cuestionario de seguimiento a los 3 meses del procedimiento, sólo el 5% encontró la prueba vergonzante, el 98% se mostró conforme de haberla realizado y el 97% refirió que aconsejaría el examen. La cantidad media de personas evaluadas en 3 horas ascendió a 12. La duración media del procedimiento, con inclusión de la polipectomía, fue de 5 minutos. La repetición del procedimiento fue necesaria en el 5%. Entre los sujetos derivados a colonoscopia, el promedio de retraso ascendió a 6 semanas.

### **Conclusiones**

Los resultados iniciales indican que la presente estrategia otorga una elevada tasa de detección de pacientes con riesgo elevado, además de ser aceptable, segura y factible. La introducción de la pesquisa, señalan los autores, probablemente produzca reducciones sustanciales en la incidencia de cáncer colorrectal.

### **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Qué porcentaje de la población entre los 55 y 64 años sometida a sigmoidoscopia flexible presenta lesiones de riesgo elevado de cáncer colorrectal?**

**A.5%.**

**B.15%.**

**C.25%.**

**D.0.5%**

[Respuesta Correcta](#)