

● DETERMINAN LA IMPORTANCIA DE LA ANGIOGENESIS EN EL EPITELIO DE BARRETT

Helsinki, Finlandia

La neovascularización -y no la erosión- es un hallazgo importante en el epitelio de Barrett, en su evolución maligna a adenocarcinoma y en su capacidad de diseminación sistémica.

Journal of Clinical Oncology 20(13):2971-2979, 2002

Autores:

Auvinen MI, Sihvo EI, Ruhtula T y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Cellular Signalling Group, Division of Biochemistry, Department of Biosciences, Viikki BioCenter, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia

Título original:

[Incipient Angiogenesis in Barrett's Epithelium and Lymphangiogenesis in Barrett's Adenocarcinoma]

Título en castellano:

Angiogénesis Incipiente en el Epitelio de Barrett y Linfangiogénesis en el Adenocarcinoma de Barrett

Introducción

El esófago de Barrett (EB) es una patología preneoplásica del esófago inferior en el cual el epitelio escamoso estratificado es reemplazado por un epitelio especializado metaplásico columnar.

La mucosa de Barrett es completamente diferente de la mucosa esofágica normal y puede dar lugar al desarrollo de adenocarcinoma, el cual habitualmente metastatiza por vía linfática.

El EB se diagnostica en el 20% de los pacientes con enfermedad crónica por reflujo gastroesofágico. Los estudios epidemiológicos revelaron que los sujetos con EB tienen entre 30 y 125 veces más riesgo de desarrollar adenocarcinoma, cuya incidencia es de uno cada 100 paciente años. A su vez, el adenocarcinoma del EB es una de las neoplasias que más aumentó en las últimas décadas en los países occidentales. Lamentablemente, el diagnóstico por lo general es tardío y la evolución suele ser desfavorable. Luego de la cirugía, la supervivencia a 5 años es sólo de un 20% a un 30%, aproximadamente.

La formación de nuevos capilares a partir de los preexistentes, angiogénesis, es un fenómeno que ocurre en la progresión del tumor y desde hace tiempo se reconoce la importancia de la revascularización en el crecimiento de los tumores sólidos.

En los cánceres de origen epitelial, los linfáticos son una ruta importante de colonización ganglionar. La linfangiogénesis, el crecimiento de nuevos vasos linfáticos, puede ser también un proceso importante.

La imagen endoscópica típica del EB es una mucosa de color rosado salmón. El borde entre el epitelio normal y el patológico suele verse ardiente. Aunque se ha sugerido que este efecto es consecuencia de la erosión crónica por el ácido gástrico también existe la posibilidad de que esta mucosa "ardiente" refleje angiogénesis precoz, fenómeno que los autores investigan en el trabajo actual.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 15 sujetos con displasia de Barrett y adenocarcinoma de esófago. En las muestras se evaluó la expresión de marcadores vasculares por inmunohistoquímica y se efectuó un análisis visual especial que permitió una mejor interpretación tridimensional de las observaciones (*Whole Mount Analysis*).

Resultados

Normalmente, en el esófago no se encuentra epitelio intestinal especializado (epitelio glandular) que se caracteriza por la presencia de células *goblet*. Con la finalidad de comprobar si la magnitud de la angiogénesis se correlaciona con la presencia de mucosa rosada, se efectuó IHQ con el anticuerpo

monoclonal antiEN4 (marcador específico endotelial que se detecta en vasos grandes y pequeños, incluso linfáticos). Los autores recuerdan que la histopatología del EB difiere de la del esófago normal porque, en la primera, los microvasos se extienden no sólo en la submucosa sino también a través de la mucosa. Notablemente, esta última capa no se encontró adelgazada (erosionada) en el EB en comparación con la mucosa normal del esófago.

Los capilares y los microvasos fueron contados separadamente en la mucosa y en la submucosa. La cantidad promedio de capilares no fue mayor en el EB, pero su densidad fue el doble de la observada en la mucosa normal del esófago. En las muestras de adenocarcinoma de Barrett avanzado, la densidad microvascular fue dos a tres veces más alta que en la mucosa esofágica normal. Sin embargo, el número de capilares permaneció sin cambios. Al utilizar un anticuerpo específico de microvasos humanos se constató que sólo unos pocos vasos preexistentes penetraban en la mucosa, mientras que los vasos nuevos infiltraban el epitelio de Barrett por completo.

El factor de crecimiento endotelial (VEGF)-A, regulador primario de la angiogénesis, se expresó en el EB mientras que su receptor (VEGFR-2) se expresó fuertemente en las células endoteliales de nuevos vasos angiogénicos, particularmente en aquellos vasos que alimentan la mucosa intestinal especializada del EB.

Las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) también están involucradas en la angiogénesis y se comprobó que la MMP-2 se expresaba en mucosa normal del esófago así como en el EB. En cambio, la MMP-9 se expresó más en el EB que en el epitelio esofágico normal.

La maduración vascular puede ser un hallazgo para distinguir entre vasos preexistentes y nuevos. La observación de actina de músculo liso (SMA) puede ser útil en este contexto, señalan los autores. De hecho, la capa muscular de la mucosa mostró una fijación intensa en las muestras de esófago normal, de EB, displasia y adenocarcinoma. Sin embargo, la estructura global de esta capa se vio más fragmentada en el adenocarcinoma de esófago.

Al comparar el patrón de fijación de EN4 (marca todos los vasos) y de SMA (marca la actina de los vasos maduros) fue evidente que los vasos tumorales de reciente formación eran inmaduros y sin SMA. La cuantificación de este fenómeno mostró que los vasos SMA-/EN4+ representaron el 5%, 25% y 40% en EB, en displasia y en adenocarcinoma, respectivamente. En cambio, los vasos de la mucosa normal fueron todos SMA+.

Una característica particular del cáncer de esófago es su diseminación linfática precoz en comparación con otras neoplasias del tracto gastrointestinal. El VEGF-C no se expresó en la mucosa normal del esófago pero su expresión aumentó durante la evolución del EB a displasia y a adenocarcinoma. A su vez, el VEGFR-3 (receptor linfangiogénico) fue mayor, particularmente en la displasia y en el adenocarcinoma. Además, los ganglios linfáticos metastásicos también fueron VEGF-C+ y VEGFR-3+.

Discusión

Según los autores, las observaciones demuestran, como se especulara, que el EB con su característica mucosa "ardiente" no se debe a esofagitis erosiva sino que es consecuencia de angiogénesis incipiente. Ciertos marcadores vasculares pueden ayudar a delimitar el borde de la mucosa alterada y, seguramente, serán de gran valor en la identificación de progresión del EB.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes fenómenos parece crucial en la progresión del epitelio de Barrett y en la capacidad de metastatizar a distancia?

- A. *Erosión ácida de la mucosa.*
- B. *Expresión de actina.*
- C. *Linfangiogénesis.*
- D. *Expresión de metaloproteinasa 2.*

Respuesta Correcta

BENEFICIOS DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA A LA RESECCION QUIRURGICA DEL CANCER ESOFÁGICO

Londres, Reino Unido

En comparación con la cirugía sola, la quimioterapia prequirúrgica con cisplatino y fluorouracilo mejora la supervivencia general y libre de enfermedad de los pacientes con cáncer esofágico reseccable.

The Lancet 359:1727-1733, 2002

Autores:

Bancewicz J, Clark PI, Smith DB y otros integrantes del Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party

Institución/es participante/s en la investigación:

MRC Clinical Trials Unit, Cancer Division, Londres, Reino Unido

Título original:

[Surgical Resection with or without Preoperative Chemotherapy in Oesophageal Cancer: A Randomised Controlled Trial

Título en castellano:

Resección Quirúrgica con Quimioterapia Preoperatoria, o sin Ella, en el Cáncer de Esófago: Un Ensayo Controlado Aleatorizado

Introducción

El pronóstico de los pacientes con cáncer esofágico que son sometidos a resección quirúrgica con intenciones curativas es malo, señalan los autores, ya que la supervivencia a 2 años se ubica entre el 20% y el 30%. En vista de las elevadas tasas de falla local y distal, existe gran interés en la combinación de quimioterapia sistémica y cirugía local. Existen evidencias crecientes de que el cáncer de esófago responde a los regímenes de quimioterapia combinados que incluyen cisplatino. Los autores llevaron a cabo un estudio aleatorizado para comparar la resección quirúrgica sola o combinada con quimioterapia preoperatoria (cisplatino y fluorouracilo) y para determinar si esta última prolonga la supervivencia y si afecta la disfagia y el estado funcional.

Métodos

El estudio incluyó pacientes con cáncer de esófago, no tratado previamente, que se considerara reseccable. Se incluyeron tumores de los tercios superior, medio e inferior del esófago y del cardias, pero no tumores poscricoides. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a quimioterapia prequirúrgica seguida de resección quirúrgica (grupo QC) o a cirugía sola (grupo C). La quimioterapia consistió de 2 ciclos de 4 días con infusión intravenosa de cisplatino (80 mg/m^2) en el día 1 e infusión continua de fluorouracilo (1 g/m^2 por día) en los 4 días. El intervalo entre ciclos fue de 3 semanas. En los pacientes del grupo QC la cirugía se llevó a cabo entre la tercera y la quinta semana luego de iniciado el segundo ciclo, mientras que en los pacientes del grupo C la cirugía se llevó a cabo tan pronto como fue posible luego de la asignación aleatoria. El médico tratante decidió si aplicar o no radioterapia externa, con la condición de que si decidía usar este tratamiento debía aplicarlo a todos los pacientes que le fueran asignados. Los parámetros de evaluación fueron el tiempo de supervivencia (parámetro primario) y la disfagia y el estado funcional (secundarios). Los pacientes fueron evaluados antes del tratamiento, cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses hasta el fallecimiento.

Resultados

El estudio incluyó 400 pacientes asignados al grupo QC y 402 asignados al grupo C. Las características de ambos grupos eran similares: casi un tercio eran menores de 60 años, las tres cuartas partes eran varones, 2 tercios tenían tumores en el tercio esofágico inferior y 2 tercios tenían adenocarcinoma. Se contó con datos de la quimioterapia de 389 integrantes del grupo QC, de los que 350 recibieron ambos ciclos. Se disponía de datos de la cirugía en 392 pacientes del grupo QC y 399 del grupo C. El tiempo promedio entre la asignación aleatoria y la cirugía fue de 63 días y 16 días, respectivamente. Se aplicó radioterapia prequirúrgica al 9% de los integrantes de cada grupo. El 3% de los pacientes del grupo QC (13 casos) fallecieron antes de la cirugía, mientras que esto sólo ocurrió en 2 pacientes del grupo C. La frecuencia de muertes en los primeros 30 días posteriores a la cirugía fue similar en ambos grupos (10%), y lo mismo sucedió con la tasa de complicaciones posquirúrgicas (41% en el grupo QC, 42% en el grupo C). En total se produjeron 596 muertes durante el estudio. El seguimiento medio de los sobrevivientes fue de 36.9 meses en el grupo QC y de 37.9 meses en el grupo C. La supervivencia general fue mayor en el grupo QC que en el grupo C (riesgo relativo 0.79). La supervivencia mediana fue de 512 días y 405 días, respectivamente, y la tasa de

supervivencia a 2 años fue 43% y 34%, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad también fue mayor en el grupo QC (riesgo relativo 0.75). El efecto de la quimioterapia no varió en función de la histología, la edad, el sexo, la localización del tumor, la disfagia o el estado funcional. El efecto del tratamiento sobre la supervivencia general no se modificó al remover del análisis los 74 pacientes que recibieron radioterapia. Al año de seguimiento la disfagia había mejorado en el 96% de los pacientes del grupo QC y el 27% de los del grupo C. El estado funcional había mejorado en el 4% y el 6% de los casos, respectivamente.

Discusión

Este estudio demuestra que 2 ciclos de quimioterapia con cisplatino y fluorouracilo mejoran la supervivencia general y libre de enfermedad de los pacientes con cáncer esofágico resecable en comparación con la cirugía sola. El beneficio fue similar en los tumores escamosos y los adenocarcinomas. En los pacientes que recibieron quimioterapia fue más frecuente la resección quirúrgica completa, y los especímenes resecados exhibieron menor extensión en el tejido circundante y menor compromiso ganglionar. El régimen de quimioterapia utilizado fue altamente aceptable para los pacientes e hicieron falta pocos cambios por efectos tóxicos; la terapia mejoró sustancialmente la disfagia antes de la cirugía. Los hallazgos del presente estudio, concluyen los autores, sugieren que debe considerarse el uso de quimioterapia prequirúrgica en pacientes con cáncer de esófago resecable.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efecto tiene la quimioterapia prequirúrgica sobre la evolución posquirúrgica de los pacientes con cáncer esofágico?

- A. Incrementa la supervivencia general.
- B. Reduce la supervivencia general.
- C. Reduce la supervivencia libre de enfermedad.
- D. Reduce la tasa de complicaciones quirúrgicas.

[Respuesta Correcta](#)

DETERMINAN LOS FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA PRODUCCION DE SEMEN EN ADOLESCENTES CON PATOLOGIAS ONCOLÓGICAS

Londres, Reino Unido.

El riesgo de no obtener una muestra de semen para criopreservación fue casi cuatro veces más elevado en adolescentes que fueron acompañados a la consulta en comparación con los que asistieron solos, fenómeno que debe ser particularmente tenido en cuenta por el especialista.

Human Reproduction 17(10):2654-2656, 2002

Autores:

Bahadur G, Ling KL, Hart R y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Royal Free and University College Medical School, Department of Obstetrics & Gynaecology, Fertility and Reproductive Medicine Laboratories, University College Hospitals Trust, Londres, Reino Unido.

Título original:

[Semen Production in Adolescents Cancer Patients]

Título en castellano:

Producción de Semen en Adolescentes con Cáncer

Introducción

El índice de supervivencia en pacientes con cáncer mejoró notablemente en los últimos años. En este contexto, la calidad de vida pasa a ser uno de los aspectos de mayor consideración. En particular, el efecto que puede ejercer el tratamiento oncológico sobre las gónadas y la capacidad reproductiva adopta una importancia trascendente. La criopreservación del semen se acepta como una estrategia terapéutica preventiva para sortear los efectos adversos del tratamiento oncológico en varones.

El escenario en el cual el adolescente es estimulado a producir semen con esta finalidad es crucial. Cuando no logra el objetivo, el tratamiento para el cáncer suele demorarse. Sin embargo, los múltiples aspectos que pueden tener que ver con la maniobra todavía no han sido investigados en detalle. En este trabajo, los autores analizan estos puntos en una cohorte de adolescentes con neoplasias. Es de esperar que los resultados ayuden a los enfermos, a sus familiares y a los especialistas involucrados en la planificación del tratamiento, dicen los autores.

Materiales y métodos

En forma retrospectiva se analizaron los datos de pacientes de menos de 20 años con diagnóstico de cáncer entre 1991 y 2000. Los 238 enfermos habían sido derivados a la institución antes de la radioterapia o de la quimioterapia con la finalidad de evaluar la posibilidad de obtener semen para criopreservación a través de la masturbación. Un total de 64 enfermos había sido acompañado por un familiar. Los pacientes fueron clasificados en productores y no productores de semen (n: 205 y 33, respectivamente). En cada paciente se valoró el estado puberal. En caso de no obtenerse semen se tomó una muestra de orina con el objetivo de visualizar contaminación seminal.

Resultados

Treinta y tres de los 238 pacientes no produjeron semen. Estos enfermos tenían diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, osteosarcoma, sarcoma de Ewings, leucemias u otras neoplasias.

La edad promedio de los enfermos fue de 15.5 años y 16.6 años en los no productores y productores de semen, respectivamente.

El 29.7% de los sujetos que asistieron a la consulta acompañados *versus* el 8% de los que no lo fueron no pudieron emitir una muestra de semen antes del tratamiento oncológico. El riesgo relativo de no producir semen fue 3.7 veces superior en los acompañados en comparación con los que no fueron acompañados.

Los autores mencionan el caso particular de un paciente que, aunque no produjo semen, mostró espermatozoides móviles en la muestra de orina. Asimismo, comentaron como ejemplo otro enfermo que no pudo producir semen durante la primera visita (acompañado) pero que lo logró en una segunda oportunidad, cuando concurrió solo. Los tres pacientes más jóvenes que no produjeron semen tuvieron 11 años (2 de ellos) y 12 años el restante y los tres habían sido acompañados por uno o ambos progenitores.

Discusión

El estudio retrospectivo muestra que, en los pacientes de menos de 20 años incapaces de producir semen para criopreservación, la presencia de un acompañante puede ser un factor decisivo de influencia negativa. Además, pone de manifiesto la importancia de solicitar una muestra de orina postmasturbación ya que existe la posibilidad de que en ella aparezca suficiente cantidad de líquido seminal para conservar.

Enfermedad de base, inmadurez y vergüenza son algunos de los motivos por los cuales un adolescente puede ser incapaz de producir semen. El aspecto reviste particular importancia no sólo para el enfermo sino también para la familia, ya que encierra preocupaciones subconscientes por el riesgo de pérdida de la continuidad de la línea familiar. De allí que merezca un abordaje particular e individualizado. De hecho, un evento negativo puede generar enorme estrés emocional, fundamentalmente en el contexto de una enfermedad potencialmente fatal. La frecuencia de no productores fue inferior en este trabajo que en estudios previos.

En opinión de los autores, el abordaje que surge de los resultados no demora mayor tiempo y, de hecho, el procedimiento es el menos invasivo si se lo compara con otras opciones disponibles, como la extracción quirúrgica de tejido gonadal, el estímulo vibratorio penial o la retroeyaculación rectal. La presencia de esperma en orina de adolescentes es una observación interesante, ya que en este grupo de enfermos no es frecuente la debilidad del cuello vesical o de las estructuras uretrales, tal como ocurre en adultos con eyaculación retrógrada.

Los sujetos adultos frecuentemente son acompañados por sus parejas, hecho que no se da en los adolescentes, habitualmente acompañados por sus padres u otras personas mayores. Los resultados no indican que la presencia y participación de un acompañante no sea de ayuda sino más bien ponen de manifiesto algunas consideraciones específicas a tener en cuenta. El especialista debe prestar atención especial a la relación entre el enfermo y el acompañante para detectar factores que puedan contribuir con una maniobra no exitosa, comentan por último los autores

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes situaciones se asoció con mayor riesgo de no producción de semen para criopreservación, en adolescentes con cáncer?

- A. Edad por debajo de los 18 años.*
- B. Asistir acompañado al laboratorio de salud reproductiva.*
- C. Asistir sin compañía.*
- D. Ningún factor tuvo una influencia notable.*

[Respuesta Correcta](#)

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