

● DERRAME PLEURAL NEOPLÁSICO: ESTRATEGIAS PRESENTES Y FUTURAS

Revisión del diagnóstico y tratamiento

San Pablo, Brasil:

Los autores realizan una revisión de la clínica y tratamiento del derrame pleural neoplásico y evalúan diferentes sustancias para producir la sínfisis pleural.

•Fuente científica:

[American Journal of Respiratory Medicine 2(3):261-273 2003] –aSNC

•Autores

Marchi E, Texeira LR y Vargas FS.

El derrame pleural (DP) es una complicación frecuente del cáncer. La incidencia anual en los EE.UU. de DP asociado a neoplasias es de aproximadamente 150 000 casos y es la tercera causa de derrame pleural, ya que el primer lugar lo ocupa la insuficiencia cardíaca y el segundo los procesos paraneumónicos.

El cáncer de pulmón, mama, estómago, ovario y linfomas y menos frecuentemente el mesotelioma representan la mayoría de las causas de DP asociado a neoplasias. En 10 % de los casos no es posible identificar el proceso tumoral que le dio origen.

Hay pocos estudios realizados sobre el mecanismo de la metástasis pleural e inducción de DP. Posibles mecanismos serían la embolización tumoral de la pleura visceral, invasión directa del tumor, invasión linfática y siembra hematógena.

El DP en las neoplasias podría ocurrir como resultado de drenaje linfático reducido (es común en la enfermedad de Hodgkin, invasión de ganglios mediastinales y en mesoteliomas con invasión masiva de la pleura) o por extensión directa de las células tumorales al espacio pleural, con incremento de la inflamación y producción de mediadores inflamatorios que llevan al pasaje de proteínas hacia la cavidad pleural. Las neoplasias también pueden estar asociadas a DP de tipo no maligno, por mecanismos trasudativos o exudativos. Tal sería el caso de neoplasia con insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de vena cava superior, etc.

Otras causas de exudado pleural pueden contemplar casos como quilotórax, embolismo pulmonar, terapia radiante y el uso de antineoplásicos como el metotrexate, la procarbazona, ciclofosfamida y bleomicina.

Una vez diagnosticado el DP asociado a neoplasia, los pacientes tienen un pronóstico sumamente pobre, con sobrevida promedio de 1 mes en el 80 % de los casos.

Si bien la quimio y radioterapia pueden servir para controlar ciertas afecciones tumorales, particularmente linfoma, cáncer pulmonar de células pequeñas y algunos casos de cáncer de mama, la gran mayoría de los pacientes obtienen solamente un beneficio paliativo para controlar la recurrencia del DP y así evitar la disnea y mejorar la calidad de vida.

Las indicaciones para un tratamiento que controle el DP asociado a neoplasia, dependen de parámetros clínicos, de diagnóstico por imágenes y hallazgos de laboratorio. Los datos clínicos a evaluar son el grado de disnea y el índice de Karnofsky (escala de capacidad de desempeño en la vida diaria). La disnea es generalmente debida a DP moderado a severo, pero puede también deberse a infiltración tumoral del parénquima pulmonar. Por esta razón es esencial la evaluación de la disnea inmediatamente después de la toracocentesis evacuadora antes de recomendar la sínfisis pleural.

La falta de expansión pleural luego de realizada la evacuación del líquido, es de difícil manejo. La sínfisis pleural mejora la sobrevida de los pacientes que tienen un índice de Karnofsky superior a 70.

En la mayoría de los casos resulta suficiente realizar una radiografía de tórax pre y post toracocentesis para saber si el pulmón expandirá adecuadamente.

La TAC y la ecografía están indicadas en presencia de compartimentos aislados y ante sospecha de infiltración parenquimatosa.

Tomada la decisión de producir la sínfisis pleural, pueden utilizarse distintas sustancias: antibióticos como las tetraciclinas y sus derivados (minociclina y doxiciclina), drogas antineoplásicas (bleomicina), irritantes químicos (nitrato de plata y talco) y mediadores de la inflamación.

El más utilizado de todos los mencionados es el talco, que aún ocupa un lugar privilegiado, ya que es de bajo costo y fácil de manejar y está disponible en todo el mundo. Tiene un nivel de éxito para producir sínfisis pleural, superior al 90 % y es bien tolerado.

Si bien el talco ha sido utilizado con este fin por más de 50 años, en la década del ochenta aparecieron publicaciones inculpándolo de producir casos de dificultad respiratoria aguda, lo que llevó a la búsqueda de otras alternativas.

La tetraciclina produjo buenos resultados, pero como dejó de fabricarse fue reemplazado por un derivado: la doxiciclina.

El nitrato de plata es eficaz y de bajo costo y está ampliamente disponible en todo el mundo. Fue la primera sustancia utilizada para la pleurodesis, pero luego fue reemplazada por el talco y la tetraciclina en la década del ochenta. Las razones para su abandono no fueron claras, pero probablemente estaban vinculadas con el dolor que causaba. El nitrato de plata no producía ninguna secuela funcional sobre el pulmón. Sin embargo el interés en esta sustancia ha renacido, después de los problemas observados con el talco. Los autores utilizan rutinariamente el nitrato de plata para producir sínfisis pleural. La búsqueda de un mejor agente continúa.

● INFORMAN RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR PARA EL CÁNCER DE MAMA

Estudio en 1 561 pacientes durante un período de seguimiento de 77 meses.

Tokio, Japón:

El índice de recurrencias locales en pacientes con cáncer mamario en estadios tempranos, que recibieron tratamiento conservador por medio de radioterapia, fue del 3.7%.

•Fuente científica:

[Japanese Journal of Clinical Oncology 33(2): 61-67 2003] –aSNC

•Autores

Oshumi S, Sakamoto G, Takashima S y colaboradores.

Muchos estudios prospectivos controlados y aleatorizados, han demostrado que el tratamiento conservador del cáncer de mama mediante la radioterapia, proveía idéntica sobrevida que la mastectomía. Este tratamiento es considerado en la actualidad una de las terapias primarias estándar en pacientes con tumores que se encuentran en un estadio temprano. Los resultados a largo plazo de dicha terapia se han informado en numerosas instituciones, particularmente de los países norteamericanos y europeos. Por el contrario, los cirujanos japoneses han sido muy escépticos acerca de los resultados de la terapia radiante conservadora en comparación con la mastectomía, hasta que se difundieron los resultados de los países occidentales y, por lo tanto, esa práctica de terapia conservadora para el cáncer mamario no se llevó a cabo en el Japón hasta los inicios de la década de 1980, estableciéndose definitivamente a partir de 1989. Los resultados de este estudio demostraron índices de seguimiento a los 5 años de pacientes libres de enfermedad del 89.4%, de sobrevida general del 95.9% y de recurrencias locales del 3.7%.

Los datos de las pacientes se recogieron mediante un cuestionario enviado a los miembros del Grupo de Estudio del Tratamiento Mamario Conservador por Radioterapia. Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante la utilización de análisis univariados y multivariados. El presente ensayo reveló 3 factores pronósticos para las recurrencias locales: el estado histológico marginal al tumor, la edad de la operación y la

combinación del estado del receptor estrogénico y la terapia sistémica postoperatoria de tipo química y/o endocrina.

Los 2 primeros elementos son factores pronósticos bien conocidos para la aparición de recurrencias luego del tratamiento conservador, pero es importante el reconocimiento de que los márgenes histológicos tumorales positivos indiquen una alta posibilidad de existencia de células malignas en la mama conservada.

Por otra parte, la razón de la mayor incidencia de recurrencias locales en mujeres jóvenes no es todavía bien comprendida.

El estudio también evaluó el efecto del tamoxifeno sobre la mama contralateral, y confirmó los resultados publicados en el sentido de que la droga reduce la incidencia de cáncer contralateral.

Se examinaron los datos de sobrevida para identificar los factores pronósticos, y los análisis multivariados revelaron que los factores convencionales, tales como el tamaño del tumor, el estado de los nódulos linfáticos y del receptor estrogénico, fueron estadísticamente significativos, aunque esos factores no resultaron necesariamente pronósticos de recurrencias locales.

Es conocido que la sobrevida de las pacientes que desarrollan recurrencias locales es peor que la de aquellas sin recurrencias, aunque todavía no está claro si dichas recurrencias son la causa de las metástasis distantes, ya que algunos autores las consideran como un marcador de riesgo para la aparición de metástasis, y no como la causa.

En conclusión, señalan los autores, el índice de recurrencias locales luego de 5 años en pacientes japonesas que fueron tratadas con terapia conservadora utilizando radioterapia fue del 3.7%, y la combinación del estado del receptor estrogénico con la terapia química y/o endocrina y el estado histológico marginal al tumor, fueron factores pronósticos independientes para la aparición de recurrencias locales.

LA CITOLOGIA PERITONEAL TENDRIA VALOR PRONOSTICO TRAS LA RESECCION POR CANCER COLORRECTAL

Estudio retrospectivo en pacientes que sufrieron resección curativa por cáncer avanzado de colon y recto.

Tokio, Japón:

La citología peritoneal convencional sería un nuevo marcador pronóstico en los pacientes operados de carcinoma avanzado colorrectal, y parece ser un elemento diagnóstico de utilidad para predecir recurrencias, especialmente de localización peritoneal.

▪Fuente científica:

[Japanese Journal of Clinical Oncology 33(1): 33-37 2003] –aSNC

▪Autores

Yamamoto S, Akasu T, Fujita S y Moriya Y.

La remoción completa del tumor es el tratamiento primario más efectivo para el carcinoma de colon y de recto. Sin embargo, las recurrencias luego de la resección curativa de un tumor aparentemente localizado son inevitables, y está ampliamente aceptado que el hígado, los pulmones, la pelvis y el peritoneo, son los lugares más comunes de aparición de metástasis.

A pesar de los avances recientes en el conocimiento de los datos clínicos, biológicos y anatomopatológicos que correlacionan el pronóstico del tumor, el grado de penetración cancerígena en la pared del intestino y la diseminación hacia los nódulos linfáticos, han sido evaluados como los mejores elementos pronósticos en este tipo de pacientes, utilizándose como base para la clasificación en estadios TNM.

Se ha informado que la citología peritoneal podría ser de utilidad en la predicción del pronóstico de malignidades gástricas, pancreáticas y ginecológicas.

Recientemente, varios estudios analizaron, en pacientes con carcinoma colorrectal, la

incidencia de células malignas libres en la cavidad peritoneal en el momento de la cirugía, y su significado pronóstico por medio de la citología convencional y la inmunocitología.

Los resultados de este estudio demostraron que la citología convencional es de utilidad como un nuevo marcador pronóstico, luego de resección curativa en pacientes con cáncer colorrectal de grados T3 y T4.

Se incluyeron 189 individuos entre 1987 y 1991, en quienes se llevó a cabo la citología por lavado peritoneal intraoperatorio.

Los parámetros clinicopatológicos se evaluaron estadísticamente comparándolos mediante los test t de Student y el test exacto de Fisher, mientras que las curvas de supervivencia y ausencia de enfermedad se estimaron mediante la técnica de Kaplan-Meier. Para identificar los factores pronósticos independientes de supervivencia, se emplearon análisis de tipo univariado y multivariado, y un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Ensayos previos, mostraban una controversia sobre la presencia de células malignas en la cavidad peritoneal y su significado pronóstico. En el presente análisis, se utilizó solamente la citología convencional para detectar las células cancerosas, debido a que es un método universal y de poco costo, que puede ser empleado en cualquier institución del mundo. Sin embargo, uno de los problemas de la técnica es que la inflamación peritoneal puede enmascarar la distinción entre las células malignas atípicas y las células reactivas mesoteliales en los fluidos corporales.

Recientemente, varios estudios demostraron que la inmunocitología presentaba mayor sensibilidad para la detección y mayor especificidad concerniente al pronóstico en el cáncer colorrectal, aunque dicho método no se utilizó durante el período de evaluación de este análisis, incluyéndose las evidencias microscópicas sospechosas de malignidad en el grupo con citología positiva, lo que podría ser la causa del índice del 45.5% de falsos positivos de recurrencias en el grupo con citología positiva.

Los avances técnicos más recientes, permiten la detección molecular de las micrometástasis en los nódulos linfáticos y en la médula ósea de los pacientes con este tipo de carcinoma invasivo.

En conclusión, señalan los autores, este ensayo demuestra que la citología peritoneal convencional es útil como un nuevo método universal para establecer el pronóstico luego de la resección curativa de los cánceres colorrectales de grado T3 y T4, durante un período medio de seguimiento de los pacientes en el estudio de 103 meses, prediciendo además la aparición de recurrencias, especialmente de tipo peritoneal; por otra parte, sería de utilidad para decidir la aplicación de quimioterapia adyuvante peritoneal y/o sistémica.

Sin embargo, se impone la utilización de nuevos métodos desarrollados, tales como la inmunocitología y la [tecnología molecular](#), en [investigaciones adicionales](#).

LA DEMORA EN INICIAR LA RADIOTERAPIA AFECTA EL CONTROL LOCAL EN TUMORES DE RÁPIDO CRECIMIENTO

Fue calculado mediante modelos teóricos

Edgbaston, Reino Unido:

La prolongación del intervalo entre el diagnóstico del tumor y el comienzo del tratamiento radiante preocupa a los oncólogos. La evaluación del efecto de dicho fenómeno en distintos cánceres muestra que los pacientes más afectados son los que padecen neoplasias de crecimiento veloz.

►Fuente científica:

[Physics in Medicine & Biology 48(2): 139-155 Ene 2003] –aSNC

►Autores

Wyatt RM, Beddoe AH y Dale RG

Frecuentemente existe considerable demora entre la identificación del cáncer y la implementación de la radioterapia. En general las razones son las listas de espera o los retrasos en la derivación. Científicos ingleses demostraron que es importante minimizar los intervalos entre el diagnóstico y el tratamiento, especialmente en los enfermos que sufren tumores de rápida proliferación.

Los investigadores del Queen Elizabeth Hospital y el Charing Cross Hospital utilizaron modelos estadísticos ampliamente probados y parámetros clínicos para calcular el efecto de la tardanza en comenzar el tratamiento radiante sobre el control tumoral local. Las neoplasias analizadas fueron los carcinomas escamosos de cabeza y cuello y los tumores de mama, cuello uterino y próstata. La técnica estadística empleada fue el modelo de Poisson para la probabilidad de control local del tumor (PCL). Dicha ecuación combina la función exponencial de crecimiento tumoral y el modelo cuadrático lineal de destrucción celular para calcular el cambio en la PCL que se produce ante retrasos de hasta cien días desde el diagnóstico hasta el inicio de la radioterapia. Para los tumores de mama, en los que el tratamiento incluye la cirugía conservadora seguida de radioterapia, el tiempo de espera fue considerado a partir de la operación.

También fue tenido en cuenta que la duplicación tumoral luego de la resección quirúrgica generalmente es más veloz debido a la mayor oxigenación.

Los valores típicos de los parámetros clínicos fueron tomados de la literatura.

Entre ellos encontramos el tamaño de la neoplasia en el momento de la detección, el tiempo de duplicación celular antes y durante el tratamiento y la aparición de la repoblación acelerada. Los autores reconocen que los modelos teóricos padecen limitaciones en la confiabilidad para predecir valores absolutos de control, pero aseguran que son útiles para pronosticar cómo afectarán los cambios en el tratamiento el desenlace de los enfermos.

Los resultados obtenidos muestran que demoras de uno o dos meses en tumores de crecimiento rápido influyen en forma adversa sobre la evolución de los pacientes. Las mujeres con cáncer de mama son las que serían más afectadas por la espera. Mientras tanto, para tumores de replicación lenta, como el cáncer de próstata, el retraso de algunos meses no provoca reducciones en la PCL. El fenómeno varía marcadamente en los pacientes individuales, dependiendo de factores como el tamaño inicial del tumor, su radiosensibilidad y la tasa de repoblación.

Estudios clínicos previos no lograron demostrar el efecto desventajoso de retrasar el inicio de la radioterapia. Ello probablemente pueda ser explicado porque los tiempos de demora no fueron suficientemente largos y que el grupo de tumores evaluados no fue el más adecuado. El trabajo británico descubrió que la reducción de la PCL para los sujetos con neoplasias de cabeza y cuello de rápida proliferación puede llegar al 13%. Otra publicación reflejó la estimación teórica de que la PCL disminuye 10% por mes en los carcinomas escamosos craneocervicales. Mientras tanto, en los cánceres de mama operados la disminución de la PCL alcanza porcentajes superiores al 50% con solo 50 días de demora.

La estimación de la reducción semanal promedio de la PCL mostró que la variación es insignificante hasta las 20 semanas, ya que la máxima diferencia relativa alcanzada fue

3%. Sin embargo, los tumores mamarios tienen mayor disminución de la PCL y debe ser calculada para períodos no superiores a diez semanas.

Los números finales indican que la reducción promedio esperable de la PCL con los tiempos actuales de demora es de aproximadamente 9%. Dicha tasa refleja un efecto perjudicial considerable y resalta la importancia de minimizar los tiempos de espera para la radioterapia. Con esa simple medida se lograrán mejores índices de curación, especialmente en los tumores que han sido agredidos quirúrgicamente y crecerán más rápidamente. Sin embargo, en los casos en que la quimioterapia adyuvante es empleada se hace necesario aumentar el intervalo entre la cirugía y el tratamiento radiante. En esa situación los efectos adversos de la demora parecen disminuir. Queda por determinar las consecuencias de retrasar la radioterapia sobre la aparición de metástasis a distancia

● LA CANTIDAD DE REGIONES ORGANIZADORAS NUCLEOLARES REFLEJARIA EL GRADO DE MALIGNIZACIÓN CELULAR

Trabajo realizado en tumores malignos de ovario y adenocarcinoma de endometrio

Kiev, Ucrania:

En células malignas de tumores ováricos y adenocarcinoma de endometrio puede detectarse una gran variabilidad de la expresión de los genes que codifican ARN ribosomal (ARNr). Asimismo la expresión de ARNr en adenocarcinoma endometrial refleja el grado de diferenciación morfológica del tumor.

•Fuente científica:

[Experimental Oncology 25(2):132-135 2003] –aSNC

•Autores

Polishchuk LZ, Nesina IP, Buchynska LG y colaboradores.

Es un hecho conocido que el curso clínico de un cáncer está fuertemente vinculado con los patrones biológicos de un tumor y que están determinados por la acumulación de modificaciones en la función y estructura de los genes. Las numerosas alteraciones de la estabilidad genómica, aparecen en las diversas etapas de la malignización celular y progresión del crecimiento neoplásico. En oncología clínica, los cambios citogenéticos supuestamente reflejarían el grado de malignización.

Estos cambios citogenéticos están reflejados en la ploidía celular, cambios cuantitativos y cualitativos de los cromosomas y número de regiones organizadoras nucleolares (RON). Los RON están localizados en la región de los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos 13, 14, 15, 21 y 22. En años recientes, los investigadores han prestado especial atención a las RONS, ya que en dicha zona cromosómica pueden encontrarse racimos de genes que codifican ARN ribosomal y su número determina la construcción morfológica de los nucleolos.

En segundo lugar, la impregnación selectiva con nitrato de plata de las zonas activas de las RONS, permite la detección de las proteínas nucleolares, que están involucradas en la transcripción de los genes ribosómicos y en el procesamiento del ARNr.

De acuerdo al Registro Nacional del Cáncer, la tasa de cáncer de ovario y endometrio está en crecimiento en Ucrania. A pesar de numerosas investigaciones dedicadas al estudio de tumores de estas localizaciones, la información respecto a cambios cuantitativos y estructurales de los cromosomas y de la actividad de los genes vinculados a la transcripción de ARNr, en tumores malignos es fragmentaria.

Sin embargo, la investigación de los cambios citogenéticos mencionados resulta de gran importancia para la optimización del diagnóstico morfológico y la detección temprana de los procesos malignos de ovario y endometrio.

El trabajo de los autores tuvo como objetivo conocer los cambios estructurales y cuantitativos de los cromosomas en la RON en células pertenecientes a tumores no malignos y cánceres del ovario y endometrio.

Estudiaron células obtenidas de líquido ascítico de 28 pacientes con cáncer de ovario grados II y III y tumores obtenidos por resección quirúrgica en 44 casos de cáncer endometrial grado I y II y 7 pacientes con hiperplasia endometrial.

El examen de los cariotipos de las células tumorales ascíticas en casos de cáncer de

ovario, mostró heterogeneidad en cuanto a la cantidad de cromosomas (en las metafases encontraron de 32 a 200 y más) Solo en 2 casos encontraron el número normal de cromosomas. La mono o trisomía de cromosomas separados, incluyendo los cromosomas acrocéntricos, fue repetidas veces observada. El 87.5 % de los casos presentaba una cantidad de cromosomas diferente a 46.

Mediante el análisis de las aberraciones cromosómicas estructurales, detectaron deleciones de cromátidas y cromosomas que afectaban a cromosomas de todos los tipos de cariotipo. La heterogeneidad estructural de las aberraciones cromosómicas en células de tumores ováricos, estaba dentro de lo esperado por los autores, quienes demostraron correlación entre el nivel de aneuploidía, localización de las aberraciones y actividad proliferativa celular, estadio del procesos tumoral y curso de la enfermedad. La diploidía celular fue más frecuente en adenocarcinomas altamente diferenciados. La duración de la remisión estaría vinculada con la ploidía celular: la diploidía incrementa la sobrevivida a los 2 años alcanzando 50 % mientras que en presencia de aneuploidía llega a 20 %. El número de RONS estaba fuertemente incrementado en células vinculadas al cáncer de ovario.

En cuanto al cáncer de endometrio, la presencia de baja cantidad de RONS estaría vinculado con adenocarcinomas bien diferenciados, mientras que su incremento reflejaría un adenocarcinoma pobremente diferenciado.

En conclusión, en las células malignas de tumores ováricos y adenocarcinoma de endometrio puede detectarse una gran variabilidad de la expresión de los genes que codifican ARN ribosomal. Asimismo la expresión de ARNr en adenocarcinoma endometrial, reflejaría el grado de diferenciación morfológica del tumor. En consecuencia, la cantidad de RONS podría estar indicando el grado de malignización celular.

● FACTORES DE CRECIMIENTO FIBROBLASTICO Y SU MECANISMO MOLECULAR EN LOS CANCERES UROLÓGICOS

Revisión de la acción molecular de los factores de crecimiento de fibroblastos y sus receptores en la patogénesis de los canceres urinarios

Dusseldorf, Alemania:

Hay evidencia creciente que los Factores de Crecimiento de Fibroblastos tienen un rol crucial en las neoplasias de próstata, vejiga, riñón y testículo. En esta revisión los autores efectúan una revisión de su acción molecular.

•Fuente científica:

[European Urology 43(3):309-319 Mar 2003] –aSNC

•Autores

Cronauer MV, Schulz WA, Seifert HH y colaboradores.

Recientes hallazgos han destacado la importancia de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs) en los cánceres urológicos. La expresión de los FGFs está incrementada en una importante fracción de cánceres humanos de la próstata, vejiga, riñón y testículo.

La alteración de la expresión de los FGFs puede tener una variedad de efectos incluyendo la estimulación de la proliferación celular o la inhibición de la muerte celular. Los FGFs representan una de las familias más numerosas de polipéptidos que intervienen en el crecimiento y diferenciación de células de origen mesodérmico y neuroectodérmico. Una característica común de los miembros de esta familia es que se unen a sustancias que los protegen de la degradación.

A la fecha han podido identificarse 23 FGFs diferentes. Como lo hacen otros polipéptidos, los FGFs utilizan como mediador de su señal al receptor de la superficie celular tirosina kinasa. Si bien pudieran identificarse más de 20 FGFs con diferentes efectos y blancos, solo han podido aislarse hasta ahora 4 receptores para los FGFs.

Los FGFs tienen influencia mitogénica sobre muchos tipos celulares tanto de origen epitelial como mesenquimático. Esta propiedad resulta esencial en el desarrollo embrionario. En el adulto, los FGFs cumplen un papel en los procesos inflamatorios, cicatrización de heridas, hematopoyesis y

angiogénesis. Además de estimular la angiogénesis, los FGFs aumentan la capacidad invasiva de ciertas células tumorales de la próstata, vejiga, riñón, mama y páncreas confiriéndole importancia en la progresión tumoral.

Los estudios que analizan los mecanismos de acción de los FGFs han revelado una compleja madeja formada por FGFs, sus receptores (FGFRs), proteínas unidas a FGF y glicosaminoglicanos que modulan las señales de los FGFs. Hay evidencia creciente que los FGFs tienen un rol crucial en las neoplasias de próstata, vejiga, riñón y testículo.

Los FGFs utilizan mediadores que actúan como receptores ubicados en la superficie de las células e inducen la formación de neovasos en las etapas tempranas del desarrollo tumoral. Junto al factor de crecimiento vascular endotelial los FGFs son los reguladores más importantes de este proceso. Durante el desarrollo embrionario, los FGFs tienen un destacado rol en la organogénesis, particularmente del sistema nervioso y extremidades, pero también en el desarrollo de la próstata. En el cáncer de próstata ha sido observado que participan en la resistencia a los fármacos anticancerosos.

La unión del FGF con su receptor inicia una serie de actividades como inducción de la mitogénesis e inducción de los protooncogenes *myc* y *fos*. Estas señales intracelulares producen varias respuestas biológicas, tales como crecimiento celular, procesos de reparación y también tumorigénesis.

Los FGFs circulan unidos a proteínas. Esta unión FGF-proteína es prácticamente no detectable en los tejidos adultos sanos, pero está elevado en algunos tumores como el carcinoma renal.

Los FGFs pueden promover el crecimiento tumoral por diferentes mecanismos: inducción de la angiogénesis, acción mitogénica tumoral e inhibición de la apoptosis.

En el caso de la próstata, los investigadores plantearon la hipótesis que los FGFs son elaborados como respuesta al estímulo androgénico y actuarían como mediadores de dicha hormona. Tres integrantes de la familia, el FGF-7, FGF-8 y FGF-2 han sido inculcados de participar en el cáncer de próstata. Las pruebas sobre el primero son débiles, pero el segundo y tercero han dado evidencias de jugar un rol fundamental en dicho cáncer.

Los FGFs y sus receptores también participan en los tumores malignos de la vejiga, de forma tal que el 41 % de los tumores de este órgano muestran una mutación del gen que codifica el receptor FGFR3.

En pacientes con carcinoma renal avanzado la elevación de FGF-2 estaba asociada con peor supervivencia y mayor frecuencia de metástasis pulmonar.

El FGF-4 está sobreexpresado en tumores testiculares de células germinales.

Tanto los FGFs, como sus receptores y proteínas a las que puede unirse podrían representar potenciales marcadores tumorales y/o blancos para el ataque antitumoral.

Existe una hipótesis que la acción antiangiogénica de los metabolitos de la talidomida son debidos a su interferencia con la cascada de señales del sistema de los FGFs. Experimentos aún en fase inicial, han demostrado efectos beneficiosos en casos de cáncer de próstata metastásico no andrógeno dependiente.

También han observado algunos efectos positivos de la talidomida en algunos pacientes con carcinoma renal.

El suramin, que es un antagonista de los FGFs parecería haber mostrado alguna eficacia en cáncer de próstata, riñón y vejiga. El suramin ha incrementado dramáticamente la actividad antitumoral de sustancias como la doxorubicina en cáncer de próstata.

Cada vez son más las evidencias de la participación del sistema FGF en los cánceres urológicos.