

Informes SIIC

DISMINUYE LA UTILIZACION DE RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO INICIAL EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

Análisis de los cambios en el tratamiento y sobrevida de pacientes con enfermedad de Hodgkin producidos entre 1982 y 1996

Toronto, Canadá.:

Puede observarse un incremento significativo de la sobrevida en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, en los 15 años transcurridos entre 1982 y 1996. Asimismo, ha disminuido el uso de la radioterapia como tratamiento inicial de la enfermedad y en su lugar, aumentó la quimioterapia como tratamiento de comienzo.

► Fuente científica:

[Clinical Oncology 15:255-263 2003] – aSNC

► Autores

Hodgson DC, Zhang-Salomons J, Rothwell D, Pasta LF y otros.

Las mejoras y modificaciones producidas en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin han llegado a la población, en la forma de mejoras significativas de la sobrevida, según el análisis realizado por los autores, sobre 15 años de historia de la enfermedad.

El manejo de la enfermedad de Hodgkin (EH) ha cambiado significativamente durante las últimas 3 décadas. Las publicaciones de finales de los años sesenta y de la década del setenta, establecieron la curabilidad de la EH mediante tratamiento radiante (RT).

El desarrollo subsiguiente del protocolo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona) de quimioterapia, permitió un tratamiento más eficaz en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad. Estos avances clínicos, junto a la evolución en la estadificación de la enfermedad, produjeron una disminución significativa en la mortalidad, tanto en EE.UU. como Europa en la década del ochenta.

Desde entonces se han realizado varios avances en el tratamiento de la EH.

El protocolo de quimioterapia ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) ha demostrado que produce igual, o mejor resultado en la sobrevida libre de enfermedad, que el protocolo MOPP, en el caso de pacientes clasificados en los estadios III y IV de la enfermedad. Por otro lado, los avances tecnológicos, han mejorado la RT.

El rol de la RT ha evolucionado desde que diversos autores demostraron que la terapia combinada (quimioterapia y RT) eran superiores a la RT sola, en pacientes en estadio I o II pero de evolución desfavorable.

A pesar de múltiples ensayos aleatorizados, el beneficio de la RT en adición a la quimioterapia en estadios III y IV continúa siendo un tema controvertido. Hay evidencias crecientes que los sobrevivientes a largo plazo de EH tienen significativos problemas de salud atribuibles a la RT y a los agentes alquilantes.

La eficacia del tratamiento actual de la enfermedad de Hodgkin debe evaluarse para conocer el impacto que los avances tienen en la sobrevida.

Los autores realizaron un estudio basado en el tratamiento y resultados de población con diagnóstico de EH, en Ontario entre 1982 y 1996. Los objetivos del estudio fueron: examinar los cambios en el uso de la radioterapia en ese período, determinar si hubo una mejora en la sobrevida vinculada con la enfermedad y la sobrevida en general y describir las causas de muerte en pacientes tratados.

En el Registro del Cáncer de Ontario, identificaron 3957 casos de EH y esta población fue dividida en 3 cohortes de 5 años cada uno: 82-86, 87-91 y 92-96.

La proporción de pacientes que recibió terapia radiante dentro de las 11 semanas siguientes al diagnóstico, en los 3 períodos consecutivos, disminuyó progresivamente. Algo similar pudo observarse con la radioterapia dentro de las 45 semanas posteriores al diagnóstico.

La sobrevida a los 5 años, directamente vinculada con la enfermedad específica (utilizando el método de Kaplan-Meier), así como la sobrevida total, aumentó significativamente con el paso del tiempo. Esta diferencia en la sobrevida fue significativa aún después del análisis multivariado.

La causa más común de muerte fue la EH (incidencia a los 15 años de enfermedad de 20.5%). La incidencia

acumulada de muertes por enfermedades no vinculadas a la EH, fue igual a la causada por EH, después de 12 años de evolución.

En conclusión, pudo observarse un incremento significativo de la supervivencia en los pacientes con EH en los últimos 20 años. Asimismo, ha disminuido el uso de la radioterapia y aumentó la quimioterapia como tratamiento inicial.

Estos hallazgos sugieren que los avances clínicos producidos y probados en ensayos clínicos, fueron traducidos en beneficios para la población de pacientes, en el período comprendido en este estudio.

ACTIVIDAD DE LA TELOMERASA COMO MARCADOR NO ESPECÍFICO DE LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA EN NIÑOS

Relación entre actividad de la telomerasa, longitud de los telómeros y expresión de los genes que codifican fracciones de la telomerasa.

Minsk, Bielorrusia:

El nivel de la actividad de la telomerasa en la médula ósea de pacientes con leucemia linfoblástica aguda o en reactivación, es significativamente mayor que en pacientes en remisión o en personas sanas. La actividad de la telomerasa guarda correlación inversa con la longitud del telómero en leucocitos sanos y en leucémicos.

► Fuente científica:

[Experimental Oncology 25:69-73 Mar 2003] – aSNC

► Autores

Kustanovich AM, Savitskaya TV y Potavnev MP.

Encuentran alteraciones en la actividad de la telomerasa en niños con leucemia linfoblástica aguda comparada con personas sanas.

Los telómeros son estructuras especializadas ubicadas en el extremo de los cromosomas de los eucariontes que previenen la fusión punta a punta de los cromosomas y sirven para el mantenimiento de la estabilidad genómica.

Debido a los problemas de la replicación de los extremos, la longitud de los telómeros disminuye con cada división celular, disminuyendo así la capacidad potencial de replicación de las células somáticas normales. Muchos tumores y líneas celulares superan esta barrera por diversos mecanismos. El principal de estos mecanismos consiste en superar el envejecimiento replicativo, mediante la activación de la enzima telomerasa.

La telomerasa es una ribonucleoproteína que tiene dos componentes: uno es la ARN telomerasa humana (ARNth) y el otro es una subunidad proteica catalítica: transcriptasa reversa de la telomerasa humana (TRth). El gen del ARNth está expresado en todas las células del organismo, si bien, en distintos grados. Pero para la reconstitución funcional de la telomerasa, es esencial el TRth.

Han demostrado que la expresión de TRth está regulada a diversos niveles, incluyendo el nivel de la transcripción y el proceso de corte y empalme (splicing).

La transcripción plenamente funcional está acompañada de 6 variantes no funcionales.

La actividad de la telomerasa está prácticamente ausente en la mayoría de las células normales somáticas y puede encontrarse en el 85 al 90 % de los tumores y líneas de células inmortales.

Al mismo tiempo, las células madre, incluyendo las hematopoyéticas y linfocitos, presentan actividad de la telomerasa, lo que podría potencialmente disminuir la utilidad de la determinación de la actividad de la telomerasa, en tejidos de pacientes con procesos linfoproliferativos como las leucemias.

El objetivo de los autores, fue establecer las relaciones existentes entre largo de los telómeros, actividad de la telomerasa, niveles de expresión de los genes TRth y ARNth, en células tumorales de niños con leucemia linfoblástica.

Los autores encontraron que el nivel de la actividad de la telomerasa, en la médula ósea de pacientes con leucemia linfoblástica aguda es significativamente mayor, que en pacientes en remisión o en personas sanas y que la actividad de la telomerasa guarda correlación inversa con la longitud del telómero, en leucocitos sanos y en leucémicos.

El patrón de expresión de los genes TRth y ARNth era diferente en la fase de leucemia linfoblástica, aguda en el momento del diagnóstico y una vez alcanzada la remisión.

La inmortalización es una de las principales características de las células malignas y ello está vinculado con el mantenimiento de los telómeros.

La actividad de la telomerasa que regula la longitud de los telómeros es considerada proliferativa más que marcadora tumoral. La expresión ectópica de actividad de la telomerasa, no lleva a la malignización de las células normales.

Conforme al criterio de los autores, la actividad de la telomerasa puede ser considerada como un marcador no específico de la leucemia linfoblástica aguda en el niño.

● HALLARIAN CORRELACION ENTRE HISTOPATOLOGIA DE TUMORES MAMARIOS Y EXPRESION DEL GEN HER2

La sobreexpresión del HER2 podría presumirse conforme a la histología del tumor de mama.

Westmead, Australia:

La mayor sobreexpresión del HER2 puede observarse en los tumores mamarios infiltrantes ductales de tipo no especial grado 2 y 3, mientras que los carcinomas lobulares infiltrantes y tipos especiales de carcinoma estarían en el polo opuesto. En estos últimos no sería necesario determinar la presencia del HER2 inicialmente.

► Fuente científica:

[The Breast 12:92-98 2003] – aSNC

► Autores

Bilous M, Ades C, Armes J y colaboradores.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) está sobreexpresado en aproximadamente 10 a 30 % de los cánceres de mama. Este amplio rango refleja las amplias diferencias encontradas entre pacientes y técnicas utilizadas para su detección. Si bien los estudios iniciales del significado de la sobreexpresión del HER2, particularmente en los casos de cáncer mamario con nódulos linfáticos negativos, mostraron resultados conflictivos, estudios más recientes establecieron que la sobreexpresión del HER2, es un predictor de mal pronóstico, en los casos de ganglios linfáticos negativos y presencia de cáncer de mama. También existen crecientes evidencias que la sobreexpresión del HER2 puede actuar como predictor de los resultados de la quimioterapia específica y los tratamientos hormonales, aunque aún faltan evidencias definitivas. Desde 1998 sin embargo, el principal papel de la determinación del HER2 ha sido para la selección de pacientes con cáncer mamario metastásico que sean candidatos al tratamiento con Trastuzumab. Este producto de la avanzada farmacología molecular ha demostrado sus beneficios en pacientes con enfermedad avanzada y cuyos tumores sobreexpresan marcadamente el HER2 o bien muestran amplificación del gen de HER2. La respuesta es mucho menos probable en aquellos tumores que no expresan, o lo expresan levemente.

Es por esta razón que poder determinar la sobreexpresión del HER2, ha pasado a ser un dato importante para el correcto manejo de los pacientes con cáncer mamario, ya sea en el momento del diagnóstico o cuando aparezca la recurrencia.

Actualmente, la determinación del HER2 puede realizarse en casi cualquier laboratorio de patología a lo ancho del mundo, pero quedan aún muchas preguntas sin responder: ¿a quién hacerlo?, ¿qué método emplear?, ¿qué reactivos utilizar?, ¿cómo evaluar los resultados? No existe un método ideal para realizar la determinación del HER2, pero existen dos métodos en uso clínico, que son el inmunohistoquímico (IHQ) y el de fluorescencia de la hibridación in situ (FISH). Ambos tienen problemas. En el caso de la IHQ el problema pasa por la elección del anticuerpo, ya que pueden utilizarse los kits comerciales, o bien, elegir entre los casi 30 anticuerpos disponibles de sensibilidad y especificidad variables. El método de mayor utilización es uno elaborado por un laboratorio de Dinamarca y disponible en kits comerciales.

El FISH utiliza microscopía de fluorescencia que requiere de una técnica compleja y habitualmente no disponible en la mayoría de los laboratorios y resulta relativamente costoso para uso rutinario.

Si el Trastuzumab finalmente demuestra que resulta beneficioso como terapia adyuvante en estudios prospectivos, aleatorizados actualmente en curso, es probable que aparezca una fuerte presión sobre los laboratorios de patología, para que en todos los cánceres de mama se realicen los ensayos de sobreexpresión del HER2. En este caso, podría ser de interés poder determinar sobre la base de la anatomía patológica cuales son los casos que podrían dar resultados positivos, para esta sobreexpresión. De esta manera, el estudio estaría limitado a los casos probablemente positivos y podría diferirse en los demás casos.

El objetivo de los autores fue encontrar una correlación entre positividad al HER2 e histopatología tumoral, a los fines mencionados.

Participaron 13 laboratorios australianos que determinaron el estado del HER2 en 1540 cánceres invasivos de mama. En 1214 casos lograron información completa suficiente para el estudio. En la mayoría de los casos que dan una respuesta 2 + al HercepTest, los tumores no están asociados con sobreexpresión del gen HER2 y la respuesta al tratamiento con Trastuzumab solo puede observarse en los casos 3 + con el HercepTest, según lo demostraron Mass y colaboradores. Por esta razón, los autores consideraron que un resultado 2 +

con el HercepTest (ensayo de inmunohistoquímica), fue considerado negativo. Encontraron una relación estadísticamente significativa entre tipo histológico, grado histológico y tamaño tumoral con HER2. El estado de los ganglios linfáticos axilares no mantuvo relación con el HER2.

De los 156 casos HER2 3+, el 95 % fueron tumores ductales sin tipo específico, mayoritariamente grado 2 y 3. Solo un caso sobre 124 pacientes con carcinoma lobular infiltrante mostró un HER2 3+. Ninguno de los 49 casos de carcinoma de tipo especial (tubular, cribiforme, etc) mostró un nivel 3+ de HER2.

Las conclusiones de los autores fueron que los resultados por técnicas de IHQ 2+ no son confirmatorios de HER2, que existiría una correlación entre HER2 3+ y carcinoma ductal infiltrante sin tipo especial, grado 2 y 3 y finalmente que el carcinoma lobular infiltrante es muy poco común que presente un HER2 3+.

LOCALIZACIONES ATÍPICAS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Resultados de un estudio de revisión de las características clinicopatológicas de los tumores neuroendocrinos, para su mejor conocimiento

Houston, EE.UU:

Los tumores carcinoideos y los carcinomas neuroendocrinos que aparecen en sitios diferentes del apéndice, comprometen los pulmones o el hígado. Estos tumores neuroendocrinos tienen posibilidades de generar metástasis, independientemente de la histología al momento del diagnóstico inicial.

► Fuente científica:

[Archives of Pathology & Laboratory Medicine 127(9): 1200-1203 Sep 2003] – aSNC

► Autores

Broadus R, Herzog C y Hicks J

Los tumores neuroectodérmicos comprenden una amplia proporción de los tumores de la infancia, que incluyen los de tipo neuroblásticos, primitivos del sistema nervioso central neuroectodérmico y tumores periféricos.

Estos tumores fueron ampliamente estudiados y analizadas sus características clínicas, patológicas y moleculares. Existe un pequeño subgrupo de tumores neuroectodérmicos de la infancia que incluye los carcinomas neuroendocrinos y los tumores carcinoideos de localización extra-apéndice.

Investigadores del Department of Pathology del M D Anderson Cancer Center, desarrollaron un estudio de revisión entre 13 tumores carcinoideos de localización diferente a la apéndice y carcinomas neuroendocrinos, para su mejor conocimiento y caracterización.

La población seleccionada incluyó 8 varones y 5 mujeres con rango de edades entre 8-18 años.

La información de datos demográficos fue obtenida de informes quirúrgicos y clínicos y registros de autopsias.

Los resultados del análisis de la información recopilada mostró que la mayoría de los casos se clasificaron como tumores carcinoideos(8/13) y el resto carcinomas neuroendocrinos(5/13). El pulmón fue el sitio inicial de presentación de mayor frecuencia en la mayoría de los niños(6/13); el hígado fue el segundo lugar de presentación(5/13). Se detectaron otros dos tumores neuroendocrinos en los que no pudo identificarse el sitio primario.

Los hallazgos del estudio mostraron que los tumores carcinoideos y carcinomas neuroendocrinos con localización fuera del apéndice presentaron elevada tendencia a la producción de metástasis.

En relación con estos datos, los autores sugirieron que los profesionales estén alertas al tratar pacientes con tumores neuroendocrinos en estas localizaciones, para la realización de un seguimiento mucho más estrecho, en comparación con los pacientes con tumores carcinoideos de localización apéndice.

Se recomienda la atención de niños y adolescentes con estas patologías, en equipos multidisciplinarios, que incluyan la evaluación y el asesoramiento de los oncólogos para la valoración de la extensión del tumor, la selección de la técnica quirúrgica, el tipo de tratamiento oncológico indicado cuando el tumor no es resecable y la periodicidad del seguimiento.

ASOCIACION ENTRE HIPERFUNCION TIROI DEA Y CANCER

Resultados de un estudio retrospectivo que analiza la prevalencia del cáncer tiroideo, en pacientes con hipertiroidismo tratados con cirugía

Kaoshiung, Taiwan:

El riesgo potencial de malignidad tiroidea se observa en pacientes con nódulos fríos detectables en el contexto de agrandamientos tóxicos difusos de la glándula y en pacientes con nódulos solitarios. La asociación de cáncer de tiroides en sujetos portadores de hipertiroidismo debe ser siempre considerada para la determinación del tratamiento correspondiente.

► Fuente científica:

[Kaohsiung Journal of Medical Sciences 19(8):379-383Ago 2003] – aSNC

► Autores

Chih-Hsin Lin, Feng-Yu Chiang y Ling-Feng Wang

Existen algunos estudios que destacan la asociación entre la hiperfunción glandular y la malignidad. El cáncer tiroideo tiene una prevalencia que varía en algunas series entre 0.21% a 9.0% de las glándulas removidas en el tratamiento de pacientes con hipertiroidismo, según el criterio utilizado para la selección de los pacientes para la cirugía y las características de los sujetos enfermos.

Estos datos sugieren que la asociación entre ambas patologías no puede ser considerada un hecho raro.

Investigadores del Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital desarrollaron un estudio para la evaluación de la asociación entre estas dos patologías, cáncer e hipertiroidismo por medio de la revisión retrospectiva de datos de pacientes hipertiroides sometidos previamente a cirugía.

Se registró información de 45 pacientes (34 mujeres, 11 hombres), con edad media al diagnóstico de 32.4 años, que se sometieron a tratamiento quirúrgico para el tratamiento del hipertiroidismo en el Departamento de Otorrinolaringología del Hospital en el período 1989-2000.

El hipertiroidismo fue diagnosticado sobre la base del hallazgo de T3 y T4 elevadas y bajas concentraciones de TSH, en combinación con signos y síntomas clínicos de hipertiroidismo.

La indicación quirúrgica se asoció a la severidad de la enfermedad con recurrencia luego del tratamiento médico, bocio muy aumentado, efectos adversos de la medicación, sospecha de patología maligna o preferencia del paciente.

Los resultados del estudio mostraron que entre los 45 pacientes con hipertiroidismo, 6(13.3%) presentaron cáncer tiroideo. De estos sujetos afectados, cuatro presentaron Enfermedad de Graves, uno presentó bocio tóxico multinodular y otro de ellos adenoma tóxico.

El diagnóstico por ecografía reveló calcificaciones en dos pacientes con enfermedad de Graves.

En estos seis pacientes no existió mortalidad peri o postoperatoria y la media del seguimiento fue de 78.3 meses. Durante este lapso todos los pacientes estuvieron vivos y aparentemente libres de enfermedad residual en el momento del estudio.

Los autores concluyeron que la eventual ocurrencia de cáncer de tiroides en pacientes con hipertiroidismo existe no sólo en pacientes con nódulos fríos detectables en el contexto de bocios tóxicos difusos, sino también en sujetos enfermos con nódulos tóxicos solitarios. Se sugiere tener presente la posible asociación entre cáncer e hipertiroidismo para la consideración de las opciones terapéuticas más apropiadas.