



Volumen 15, Número4, Abril, 2004

Informes SIIC

RIESGO DE CANCER COLORRECTAL Y USO DE ASPIRINA

Estudio doble ciego aleatorizado, con un grupo control

Boston, EE.UU :

El uso regular a largo plazo de aspirina se asocia en forma inversa con el riesgo de adenoma colorrectal; sin embargo el efecto se observa con dosis sustancialmente mayores que las recomendadas habitualmente para la prevención de enfermedad cardiovascular. Se sugiere la realización de evaluaciones rigurosas con determinación de riesgos y beneficios referidos al uso rutinario de aspirina.

Fuente científica:

[**Annals of Internal Medicine** 140(3):157-166, Feb 2004] – aSNC

Autores

Chan A, Giovannucci E, Schernhammer E y otros

Diversos estudios han determinado el posible efecto protector del uso de aspirina, para la prevención del adenoma colorrectal. Estos datos sin embargo no son suficientes para la generalización en diversas poblaciones de bajo riesgo, sin historia de adenoma. El objetivo del presente estudio desarrollado por investigadores del Massachusetts General Hospital, fue el análisis de la influencia de la dosis y duración del uso de la aspirina, para la prevención primaria del adenoma colorrectal. Se utilizó un diseño de tipo prospectivo, entre 27 077 mujeres, de 34-77 años de edad, sin historia de adenoma, cáncer, enfermedad intestinal inflamatoria o poliposis familiar, que se sometieron a una endoscopia baja entre el año 1980 y 1998. Entre las participantes fue posible la detección de 1 368 casos de adenoma colorrectal confirmados y se recopilaron asimismo, los datos del uso de aspirina, por un cuestionario auto-administrado. Los resultados de la investigación evidenciaron que luego del ajuste de los otros factores de riesgo para la aparición de adenoma, las mujeres que usaron regularmente aspirina (2 o más tabletas tamaño habitual/sem), presentaron un riesgo relativo para adenoma de 0.75. Fue necesario destacar que el incremento en el número de tabletas/sem disminuyó marcadamente el riesgo, con un riesgo de 0.49 para las personas que usaron más de 14 tabletas/sem. A diferencia de lo que se observó con el aumento de la dosis, no se observaron variaciones relacionadas con la mayor duración del tratamiento. Los autores concluyeron que el uso regular en el corto plazo de aspirina se asoció inversamente con el riesgo de adquisición de adenoma colorrectal; sin embargo el efecto más relevante es posible observarlo con dosis sustancialmente mayores, que las recomendadas habitualmente para la prevención de enfermedad cardiovascular. Se sugiere la realización de evaluaciones rigurosas con determinación de riesgos y beneficios referidos al uso rutinario de aspirina, con dosis no consideradas con anterioridad.

ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR EL RIESGO DE CANCER DE MAMA

Analizan la utilidad de la restricción calórica para la prevención de cáncer de mama

Boston, EE.UU :

El ingreso calórico tiene un papel de importancia en la etiología del cáncer de mama; se sugiere la realización de nuevos estudios que exploren los mecanismos subyacentes de esta asociación, que permitan el esclarecimiento del efecto de la amenorrea, el hipopostrogenismo asociado, o el nivel reducido de los factores de crecimiento

Fuente científica:

[**JAMA** 291(10):1226-1230, Mar 2004] – aSNC

Autores

Michels K y Ekblom A

La restricción del ingreso calórico es una de las formas más efectivas de extender la vida; la reducción de la ocurrencia de tumores en animales de experimentación presupone una posible asociación de estas variables, según estudios experimentales. La restricción temprana de energía puede ser esencial antes del primer embarazo, cuando el tejido mamario es especialmente susceptible a los procesos de carcinogénesis. Estas asociaciones fueron observadas en estudios experimentales, no aún en estudios en humanos. Con el objetivo de la determinación de una posible disminución del riesgo de cáncer de mama invasivo con la restricción calórica, se realizó un estudio retrospectivo de cohorte con datos de pacientes hospitalizadas por anorexia nerviosa entre los años 1965-1998 y se analizaron los registros de cáncer, en comparación con la incidencia en la población general. Se incluyó a 7 303 participantes de Suecia, hospitalizadas por anorexia nerviosa antes de la edad de 40 años. Se excluyeron de la investigación las pacientes con diagnóstico de cáncer previo a la hospitalización. Los resultados del estudio demostraron que las mujeres hospitalizadas por anorexia nerviosa antes de la edad de 40 años, presentaron un 53% menos de incidencia de cáncer de mama, en comparación con las mujeres suecas de la población general. Los autores observaron que la cohorte de mujeres presentó un descenso significativo de la incidencia de cáncer de mama, en comparación con la población general y dado que la anorexia nerviosa que requiere hospitalización se acompaña de severa depleción, este mecanismo puede tener un efecto crucial para el desarrollo de cáncer de mama. Sin embargo no puede dejar de considerarse las limitaciones del estudio relacionadas con el número limitado de casos y por otro lado enfatizan la necesidad de determinar el papel de la menor paridad y la mayor edad del primer nacimiento, que pueden exponer a las jóvenes con anorexia, a mayor riesgo. Los autores concluyeron que si bien el ingreso calórico tiene un papel de importancia en la etiología del cáncer de mama, se sugiere la realización de nuevos estudios que exploren los mecanismos subyacentes de esta asociación, que permitan el esclarecimiento del efecto de la amenorrea, el hipopostrogenismo asociado o la menor concentración de los factores de crecimiento.

LA TERAPIA INMUNOGENICA GENERA ESPERANZAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

Combinación de la terapia inmunogenética con la quimioterapia

Ishikawa, Japón :

Este estudio abre una importante posibilidad de ampliar los horizontes del tratamiento del cáncer de cuello uterino mediante la combinación de la quimioterapia con cisplatino y la terapia inmunogenética. Los resultados preliminares generaron buenos resultados y menores efectos adversos

Fuente científica:

[**Cancer Gene Therapy** 11(1):1-7, Ene 2004] – aSNC

Autores

Nakamura, M; Kyo, S; Kanaya, T; Yatabe, N y colaboradores

El cáncer de cuello uterino es uno de los cánceres más frecuentes en las mujeres. A pesar de que la histerectomía radical es uno de los principales tratamientos para este tumor maligno, las pacientes con estadios avanzados o metástasis son tratadas principalmente con quimioterapia. Mientras que el cisplatino es la droga de elección para este tipo de pacientes y su administración reduce marcadamente el tamaño tumoral, debe tenerse en cuenta que es altamente tóxica. Las pacientes frecuentemente sufren efectos adversos como mielo-supresión y disfunción renal, lo cual limita el uso del cisplatino. De allí la necesidad de una nueva estrategia terapéutica para aumentar la sensibilidad al cisplatino a la par de reducir sus efectos adversos. Las nuevas inmunoterapias han intentado tratar el cáncer. Estas estrategias potencian los efectos de la quimioterapia mediante la inducción de la actividad citogenética y monocítica o citotóxica de los linfocitos. La proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), un subtipo de las quimioquinas es una proteína básica ligadora de heparina con un peso molecular de 15kD que consiste en 99 aminoácidos precursores y 76 aminoácidos maduros. Una función principal de esta proteína es inducir la migración monocitaria. MCP-1 puede reclutar monocitos no solo para los sitios con inflamación, sino también hacia los tumores y eventualmente potencia la actividad citostática de los monocitos contra diversos tipos de neoplasias. A pesar de que algunos estudios han revelado que la introducción del gen de MCP-1 en las células tumorales puede suprimir el crecimiento tumoral y las metástasis, el efecto del MCP-1 combinado con una droga anti-cancerígena aún no ha sido dilucidado. La telomerasa es una ribonucleoproteína compleja que extiende y mantiene los telómeros. La activación de la telomerasa es crítica para las células a fin de sobreponerse a la senescencia replicativa y obtener inmortalidad. La telomerasa es frecuentemente activada en la mayoría de los cánceres o líneas celulares cancerígenas pero no en la mayoría de los tejidos normales. La transcriptasa humana reversa de telomerasa (hTERT) es una sub-unidad catalítica de la telomerasa que mantiene la actividad enzimática. La expresión de hTERT es el determinante crítico de la actividad de la telomerasa. Los autores del artículo que comentamos a continuación, clonaron el promotor 5' de la secuencia de hTERT y revelaron que la actividad del promotor de hTERT es específica de las células tumorales, y es responsable de la activación de la telomerasa específica tumoral. Más aún, existe mucha evidencia que demuestra que la actividad transcripcional de hTERT es poderosamente selectiva en las células cancerígenas pero no en las células normales, y es comparable a lo que ocurre con el promotor-activador SV40. De allí se deduce que el hTERT puede conferir una ventaja a la expresión genética específica tumoral. Este estudio intenta aplicar la terapia genética basada en MCP-1 para tratar el cáncer de cuello uterino. Para alcanzar la expresión tumor-específica de MCP-1, se construyó un vector de expresión retroviral utilizando el promotor del gen de hTERT. La expresión retro-viral de MCP-1 en las células de cáncer cervical ME180 no afectó su proliferación ni in vitro, ni in vivo. Sin embargo cuando se lo combinó con una dosis subóptima de cisplatino, la formación tumoral se redujo considerablemente en los clones transducidos con MCP-1, pero no en los clones control. El examen histológico reveló que una cantidad sustancial de macrófagos infiltrados en el tumor con células MCP-1 transducidas, pero no en las células control. Estos hallazgos sugieren que la expresión de MCP-1 sensibiliza a las

células cancerígenas cervicales a una dosis baja de cisplatino que de otra manera sería inefectiva, posiblemente por inducir la migración de macrófagos para erradicar las células tumorales. Los autores concluyen que este sistema podría ser una estrategia novedosa para combinar la quimioterapia con la terapia inmunogénica contra tumores malignos cervicales que, de otra manera, son intratables.

EVOLUCION DE NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Experiencia a lo largo de 15 años en una institución

Minas Gerais, Brasil :

La incorporación de un protocolo terapéutico unificado para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en niños demostró ser capaz de aumentar los índices de sobrevida y remisión de la enfermedad.

Fuente científica:

[**Jornal de Pediatria** 79(6):489-496, Nov 2003] – aSNC

Autores

Viana MB, Cunha K, Ramos G, Murao M

Las leucemias son las neoplasias más comunes en la infancia, correspondiendo la leucemia mieloide aguda (LMA) al 20% de las leucemias agudas producidas en los niños. El progreso en la cura de este tipo de leucemias en las últimas décadas ha sido limitado en contraste con lo ocurrido con la forma linfoblástica. El tratamiento quimioterápico de la LMA incluye una fase de inducción de remisión, seguida de una fase de consolidación de la remisión y una de mantenimiento. Los trasplantes de médula ósea estarían reservados a aquellos casos con recidiva o de peor pronóstico definidos por citogenética o por diagnóstico de enfermedad mínima residual detectada por métodos inmunológicos o moleculares durante el seguimiento del paciente. Este estudio tuvo como objetivos evaluar la sobrevida de niños con LMA antes y después de la introducción del protocolo de tratamiento alemán Berlin-Frankfurt-Munich de 1983 (BFM-83); así como también analizar la influencia de la edad, género, estado nutricional, recuento inicial de leucocitos y uso de etopósido en la fase de inducción de la remisión como factores asociados a pronóstico. El estudio incluyó a 83 niños con LMA diagnosticada en el Hospital de Clínicas, Universidad Federal de Minas Gerais, Brasil entre 1986 y 2000. Antes de 1991, 15 niños fueron tratados con 2-3 pulsos de citarabina más daunomicina en la fase de inducción seguidos de diversos esquemas de consolidación y mantenimiento. Desde enero de 1991 hasta noviembre de 1992 un estudio piloto que incluyó a otros 15 niños fue diseñado para evaluar el uso de etopósido en la fase de inducción de acuerdo al protocolo alemán. A partir de diciembre de 1992 y hasta junio de 1999, el mismo protocolo fue extendido a otros 53 niños junto con la administración de etopósido en forma aleatoria en la fase de inducción. El esquema de tratamiento basado en el protocolo BFM-83 estaba constituido por una prefase (en pacientes con recuento leucocitario > 100 000/mm³) seguido de las 3 fases (inducción, consolidación y mantenimiento). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 5 años. La tasa de remisión inicial fue de 40 a 66% antes o después de la introducción del protocolo BFM-83 respectivamente. La principal causa de falla en la remisión fue la ocurrencia de infecciones o hemorragias durante la fase de inducción. Las probabilidades de sobrevida y de remisión completa continua calculadas a los 5 años de seguimiento fueron de $31 \pm 5.4\%$ y $49.7 \pm 7.4\%$ respectivamente. Se registraron 22 recaídas que involucraron a la médula ósea. El diagnóstico antes de los 6 años constituyó un signo de mal pronóstico; mientras que el sexo, el recuento leucocitario inicial y las variables nutricionales no representaron factores de pronóstico significativo. La adición aleatoria de etopósido en la fase de inducción se asoció en forma inesperada con reducción de la probabilidad de remisión completa a los 5 años. Los resultados de este estudio demuestran que la introducción del tratamiento basado en el protocolo alemán mejoró

significativamente la sobrevida y duración de la primera remisión. Sin embargo, la administración de etopósido resultó en un pronóstico desfavorable, aunque los autores resaltan que no pueden explicar este efecto.

EVALUACION DE ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EN EL CANCER DE RECTO

Estudio prospectivo

Navarra, España :

Se evaluó la utilidad de un régimen con quimioterapia neoadyuvante según el esquema de la Clínica Mayo y quimioterapia oral continua con tegafur más ácido folínico asociada a radioterapia preoperatoria en 53 pacientes con cáncer de recto resecable. Este esquema fue bien tolerado por los individuos y consiguió tasas altas de control local y de 70% de sobrevida a los 5 años

Fuente científica:

[**Revista de Oncología** 5(8):465-470, Nov 2003] – aSNC

Autores

Valerdi Alvarez JJ, Tejedor Gutiérrez M, Albistur Tomé JJ y colaboradores

La quimiorradioterapia posoperatoria es el tratamiento adyuvante estándar para el carcinoma de recto estadio T3 y/o N1-2 desde el consenso del año 1990. El 5-fluorouracilo es la droga con mayor actividad frente a este tipo de neoplasia pero también es fuertemente radiosensibilizadora. Su uso se mejoró con la administración intravenosa continua en lugar de la administración en bolo combinada con radioterapia posoperatoria. Un metaanálisis realizado con ensayos aleatorizados mostró el beneficio de la radioterapia preoperatoria contra la cirugía sola tanto en sobrevida como en el control local de la enfermedad. El uso de la quimioterapia neoadyuvante ofrece diversas ventajas biológicas, ya que la remoción tumoral acelera la proliferación metastásica e incrementa el índice de proliferación luego de los primeros 7 a 10 días posremoción. El uso de fluoropirimidinas orales junto con leucovorina se probó como radiosensibilizadores. Más aún, la administración oral de estas drogas facilita su uso concomitante con la radioterapia. El presente estudio prospectivo encarado por los autores se propuso evaluar la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante y el uso de quimioterapia oral continua durante la radioterapia preoperatoria en términos de tolerancia al tratamiento, tipo de cirugía, cambios en el estadio tumoral y sobrevida. Se incluyeron 53 pacientes entre junio de 1996 y diciembre de 1998 con diagnóstico de adenocarcinoma de recto pasible de resección quirúrgica. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico realizado mediante biopsia, a aquellos que no tenían el tumor adherido a la pelvis, a los que presentaron una neoplasia localizada de 2 a 14 cm y con parámetros hematológicos y bioquímicos normales. Se excluyeron a aquellos con estadios A o D. Se realizó tomografía computada abdominopelviana y ecografía transrectal en todos los pacientes para definir con precisión el estadio clínico. La edad promedio de los individuos incluidos fue de 68 años. El 62% presentó estadificación N0 y el 38% restante fue N1. La distancia medida desde el ano hasta el tumor fue mayor a los 4 cm en 33 pacientes. El lapso de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el tratamiento fue de entre 1 mes y 18 meses. El tratamiento neoadyuvante consistió en un ciclo de quimioterapia según el esquema de la Clínica Mayo, con la infusión intravenosa en bolo de 5- fluorouracilo 425 mg/m² y ácido folínico 20 mg/m² durante 5 días consecutivos. Se comenzó radioterapia luego de 3 a 4 semanas, y se administraron dosis de 4 500 cGy durante 5 semanas. La quimioterapia concomitante oral consistió en tegafur 400 mg y ácido folínico 15 mg cada 12 horas durante 25 días. La cirugía se realizó 4 a 6 semanas después y fue seguida de cuatro ciclos nuevos de quimioterapia en 17 pacientes. La administración del ciclo de quimioterapia neoadyuvante mostró toxicidad hematológica o gastrointestinal de grado II o menor. Durante la quimiorradioterapia, 6 pacientes presentaron diarrea de grado III, 5 desarrollaron neutropenia de

grado III-IV y 2 evidenciaron mucositis grado III. La cirugía fue curativa en el 97% de los casos y se realizaron procedimientos conservadores en el 53 % de los casos. En el 47% restante se efectuó amputación abdominoperineal. Se halló mejoría sintomática en el 38% de los pacientes luego de la quimioterapia neoadyuvante. Este porcentaje se incrementó al 55% luego de la primera semana de radioterapia. Se observó disminución de la estadificación T en el 46% de los tumores resecados, y 7 pacientes presentaron respuesta patológica completa. La supervivencia global a los 5 años, con una mediana de seguimiento de 50 meses fue del 70% (75% cáncer específica): se encontraron diferencias significativas entre N+ y N0 y entre pacientes con T0-1-2 y pacientes con T3. Sólo dos de los pacientes presentaron recaída total. Se concluye que por el momento, parece lógico el uso del tratamiento preoperatorio en pacientes candidatos a la amputación o en aquellos con estadíos clínicos T3-4 N0/+. Esto es debido a la precisión de la estadificación clínica, las ventajas sobre la toxicidad y la preservación del esfínter asociadas con el tratamiento preoperatorio, y la equivalencia en supervivencia con tratamientos posoperatorios, aparte de su indicación en tumores irresecables. Este esquema de tratamiento realizado fue bien tolerado, y consiguió unas proporciones altas de control local y de supervivencia a largo plazo.

VIGILANCIA ENDOSCOPICA Y TRATAMIENTO RADIANTE DEL CANCER DE ESOFAGO

Estudio que analiza los resultados de la quimioterapia y el tratamiento radiante, para la preservación del órgano

Vancouver, Canadá :

La respuesta endoscópica, luego de la combinación de quimioterapia y radioterapia en el tratamiento del cáncer de esófago, es un fuerte factor de predicción de la sobrevida general. Se sugiere la realización de una estricta vigilancia para la preservación del esófago en la mayoría de los pacientes

Fuente científica:

[**International Journal of Radiation Oncology Biology Physics** 57(5):1328-1335, Dic 2003] – aSNC

Autores

Lim J, Truong P, Berthelet E y otros

La curación a largo plazo del cáncer de esófago es difícil de alcanzar, debido a múltiples factores. La ausencia de barreras tisulares permite la invasión precoz del tumor, la invasión de estructuras adyacentes y la diseminación temprana de sitios a distancia. El tumor a menudo interfiere directamente con la incorporación del alimento y contribuye así al debilitamiento del paciente. Existe elevada incidencia de abuso de alcohol y tabaco así como de otras co- morbilidades médicas, en el paciente con cáncer de esófago. El uso de estrategias combinadas de tratamiento puede ser un enfoque efectivo para los pacientes. A fin de determinar el papel de la vigilancia por endoscopia luego de la indicación de quimioterapia y radiación, investigadores del Radiation Therapy Cancer Center en Vancouver, desarrollaron un estudio en 56 pacientes con cáncer de esófago sin metástasis, tratados entre mayo 1993 y abril 1999, seguida por vigilancia por endoscopia y estudios de tomografía computada. Los pacientes con imágenes residuales en la endoscopia fueron considerados para una esofagectomía inmediata. El resto de los pacientes continuó la vigilancia por endoscopia y los casos de recurrencia fueron considerados para cirugía. Los resultados del estudio mostraron que en un periodo medio de seguimiento de 62 meses, la tasa específica de sobrevida a 5 años fue del 30%. El 58% de los pacientes que superó un periodo mayor a dos años no necesitó esofagectomía. En el análisis multivariado, el estado negativo endoscópico luego de la quimioterapia y la radioterapia fue significativo para la sobrevida. Los autores concluyeron que la respuesta obtenida por endoscopia, fue un factor pronóstico para los pacientes con cáncer de esófago. La estrategia combinada de quimioterapia, radiaciones y

vigilancia endoscópica, así como la indicación de esofagectomía en las recurrencias, se asociaron con tasas comparables a otras estrategias y a la preservación del esófago en los sobrevivientes a largo plazo.

Trabajos Distinguidos, Serie Alergia e Inmunología, integra el Programa SIIC-Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) de Educación Médica Continua