



Volumen 15, Número 6, Agosto 2004

Informes SIIC

● IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN DEL MARCADOR CD117 EN TUMORES PULMONARES

Posibles repercusiones sobre el tratamiento

Vermont, Australia :

La expresión de este marcador fue notoria en los carcinomas pulmonares de células pequeñas. Esto podría tener posibles consecuencias para el tratamiento de este tipo tumoral mediante el uso de inhibidores específicos de este receptor.

Fuente científica:

[Archives of Pathology & Laboratory Medicine 128(5):538-543, May 2004] – aSNC

Autores

Butnor KJ, Burchette JL, Sporn TA y colaboradores

El éxito reciente del imatinib, un inhibidor de la tirosin quinasa para el tratamiento de neoplasmas como la leucemia mielógena crónica y los tumores del estroma gastrointestinal metastásicos ha generado creciente interés en determinar la eficacia de dicho agente en otros tipos tumorales, particularmente aquellos para los cuales no hay tratamientos efectivos como el carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP) y el mesotelioma maligno. El marcador Kit (CD117), producto del oncogen c-kit es un receptor transmembrana de la tirosin quinasa. El mismo ha sido detectado en diferentes tipos tumorales, así como también en células de tejido normal. Sin embargo, su presencia es característica en el CPCP, mientras que estaría ausente en células normales de este mismo tejido. En este artículo, investigadores del Departamento de Patología, Universidad de Vermont, Burlington, Australia caracterizaron la expresión de Kit en los principales tipos tumorales de pulmón y pleurales. Se analizaron en total 60 carcinomas de pulmón, incluyendo 11 CPCP, 4 carcinomas neuroendócrinos de células grandes, 22 carcinomas de células escamosas, 23 adenocarcinomas, 11 tumores carcinoides pulmonares, 19 mesoteliomas malignos pleurales y 6 tumores fibrosos pleurales localizados. La expresión de CD117 se determinó por inmunohistoquímica utilizando un anticuerpo policlonal específico. Además a través de una búsqueda bibliográfica se analizaron estudios previos que informaban la expresión de este marcador en tumores similares. Los CPCP presentaron expresión de Kit en el 82% de los casos con inmunoreactividad moderada a intensa. Por otro lado, la marcación fue positiva sólo en 25% de los casos de tumores neuroendócrinos de células grandes; en 9% de carcinomas de células escamosas y en 17% de adenocarcinomas. Ninguno de los tumores carcinoides pulmonares resultó inmunoreactivo, mientras que se observó marcación de intensidad moderada en 50% de los tumores fibrosos localizados. Los mesoteliomas malignos por su parte fueron no reactivos en el 95% de los casos. Los tumores pulmonares con diferenciación neuroendócrina exhibieron un amplio espectro de inmunoreactividad para CD117, desde escasa en los tumores carcinoides hasta frecuentes en los CPCP. La alta frecuencia de expresión de Kit en este último tipo tumoral podría tener importantes connotaciones terapéuticas basadas en el uso de inhibidores de tirosin quinasa como el imatinib. Finalmente los autores resaltan que el hecho de que la detección de Kit se convierta en una parte rutinaria de la evaluación patológica de los CPCP dependerá de la eficacia de los inhibidores específicos del receptor de tirosin quinasa para el tratamiento de este tipo tumoral.

ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA QUE PUEDEN MALIGNIZARSE

Un tema poco estudiado.

Pittsburgh, EE.UU. :

El riesgo de desarrollo de cáncer de mama asociado a las enfermedades benignas de dicho órgano no se ha explorado adecuadamente. En este artículo los autores postulan que el riesgo es significativo.

Fuente científica:

[*Journal of the National Cancer Institute* 96(8): 616-620, Abr 2004] – aSNC

Autores

Wang, J.; Costantino, J.; Tan-Chiu, E.; Wickerham, L. y colaboradores.

El concepto "enfermedad benigna de la mama" (EBM) se utiliza para describir un grupo de diagnósticos clínicos diversos, evidenciados en la biopsia de mama. En 1985, el Cancer Committee of The College of American Pathologists (Comité de Cáncer del Colegio Americano de Patólogos) arribó a un consenso sobre los hallazgos patológicos incluidos en EBM, y sobre la forma de agrupar los diagnósticos en categorías relativas al grado de riesgo de cáncer de mama invasor, probablemente asociados con cada categoría. En 1998, Fitzgibbons y colaboradores presentaron una versión actualizada de las definiciones del consenso. Muchos autores han estudiado el riesgo de cáncer de mama asociado con EBM. La mayor cantidad de información relacionada a este tópico proviene de los datos recolectados durante los seguimientos de las pacientes que han participado en estudios de cohorte. En la evaluación de la asociación entre la EBM y el cáncer de mama, algunos autores han reconocido el potencial de confusión existente en los datos parciales estimativos de riesgo cáncer de mama, y han ajustado o estadificado algunos factores epidemiológicos clave, conocidos por estar asociados con este riesgo. Sin embargo, ninguno de estos autores ha explorado por completo la independencia de EBM de los factores ya conocidos, respecto del riesgo de desarrollar cáncer de mama. El ajuste de todos los factores de riesgo claves tiene importancia fundamental para la determinación de la naturaleza independiente de EBM como factor de predicción de cáncer de mama, y para estimar la magnitud del riesgo asociado con los diagnósticos patológicos específicos de este grupo de patologías benignas. Este tipo de ajuste es particularmente importante para evaluar la naturaleza independiente del riesgo asociado con los diagnósticos patológicos y EBM que se incluyen en las categorías del College of American Pathologist. En general, el énfasis de la determinación del riesgo de cáncer de mama asociado con EBM ha sido puesto en la enfermedad relacionada con las categorías superiores de EBM. El enfoque de este artículo –según los autores- fue tanto cuantificar el riesgo asociado con los tipos patológicos en las categorías más bajas (EBM-cb), como determinar si estas categorías son factores de predicción independientes de cáncer de mama, luego de ajustar las variables clave epidemiológicas conocidas. Para realizar el estudio se reclutaron 11 307 mujeres sin antecedentes de hiperplasia atípica o cáncer de mama in situ. Se revisaron los hallazgos patológicos provenientes de los informes de las biopsias de mama y se determinó el riesgo relativo de desarrollar cáncer, con intervalos de confianza del 95%. Los resultados fueron los siguientes: de las 11 307 participantes, 1 376 tuvieron EBM-cb de las cuales 47 desarrollaron cáncer de mama, y 9 931 sin 291 desarrollaron la enfermedad. El riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama con EBM-cb en relación con las mujeres sin EBM-cb fue del 1.95%. Luego de ajustar el tratamiento y el riesgo, el riesgo relativo de cáncer fue de 1.41%. En conclusión, los autores afirman que las mujeres con EBM-cb tienen estadísticamente un riesgo más elevado de desarrollar cáncer de mama. La elevación de este riesgo fue especialmente evidente en las mujeres de 50 años o más. Más aún, el riesgo fue independientemente asociado con los factores epidemiológicos clave, asociados con el cáncer.

MANEJO FARMACOLOGICO DEL DOLOR ONCOLOGICO EN PEDIATRIA

Una revisión de conceptos.

Toronto, Canadá. :

El control adecuado del dolor oncológico en pediatría debe enfrentarse a muchos tabúes. Lo importante es establecer protocolos claros y seguros que eviten que los niños sufran innecesariamente.

Fuente científica:

[**American Journal of Cancer** 2(6):403-426, 2003] – aSNC

Autores

O'Brien, L.; Kemp, S.; Dupuis, L. y Taddio, A.

El cáncer en los niños es relativamente infrecuente, sin embargo, en Canadá un promedio de 1 226 niños fueron diagnosticados de cáncer entre 1992 y 1996. Además en 1998, 1 302 niños fueron diagnosticados de cáncer y en EE.UU. el número fue de 8 500 para el mismo año. El dolor del cáncer puede tener diferentes orígenes que involucran incluso al tratamiento, por ejemplo: la quimioterapia y radioterapia, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos y la enfermedad en sí misma. Los procedimientos frecuentemente citados por los niños como dolorosos son: la aspiración de médula ósea (AMO), la biopsia de médula ósea (BMO), la punción lumbar (PL), y la venopunción. Muchos niños con cáncer consideran que los procedimientos son más dolorosos que la enfermedad en sí misma. Los niños son sometidos a numerosos procedimientos durante el diagnóstico, el tratamiento y los estadios de remisión de la enfermedad. Por ejemplo en un protocolo de tratamiento estándar, un niño se somete a 18-21 PL y a 4 AMO durante un período de tratamiento de 2.5 años. El manejo inadecuado del dolor durante estos procedimientos se asocia con ansiedad progresiva anticipada, estrés, e hipersensibilidad al dolor. La ansiedad anticipada puede generar dificultad para completar los procedimientos en tiempo y forma, disminuyendo la tolerancia a futuros procedimientos y exacerbando a su vez la experiencia traumática. Ciertos autores demostraron que los niños que se someten a su primer PL con analgesia inadecuada, presentan menor efectividad de la medicación en los subsiguientes procedimientos. Debido a que los niños no se acostumbran a los procedimientos con el tiempo, el manejo adecuado del dolor generado por las maniobras es muy importante, y se transforma en una de las mayores barreras al tratamiento de la enfermedad. El manejo inadecuado del dolor en el niño con cáncer es un grave problema, que parcialmente se origina en concepciones erróneas respecto del dolor en esta población. Ejemplos de estas creencias son: "los medicamentos son demasiado tóxicos para utilizarse", "la evaluación del dolor es inespecífica", y "no existen secuelas del dolor no tratado". En 1990, La Academia Americana de Pediatría con su subcomité de manejo del dolor asociado a procedimientos en niños con cáncer, publicó una guía de recomendaciones para el óptimo manejo farmacológico de los procedimientos dolorosos. La recomendación de drogas específicas, dosificaciones y clases terapéuticas se basaron en la literatura y experiencia disponibles. Lamentablemente, este documento no ha sido actualizado y existe gran disparidad ente las distintas regiones y regímenes utilizados. El objetivo de los autores de este artículo, es hacer una revisión de los agentes farmacológicos que han sido evaluados para los procedimientos dolorosos en los pacientes oncológicos pediátricos, y brindar sugerencias para su utilización en la práctica diaria. Se reconoce que las intervenciones no farmacológicas como la hipnosis y la terapia cognitivo-conductista son benéficas también y habitualmente se combinan con las modalidades farmacológicas en un intento de alcanzar mayor eficacia. Sin embargo, las intervenciones no farmacológicas no son el tema de este artículo. Diversas drogas han sido investigadas en la población pediátrica a fin de brindar anestesia local, analgesia sistémica, sedación conciente, sedación profunda y anestesia general. Esto agentes son lidocaína-prilocaína, lidocaína, propofol, midazolam, meperidina, óxido nitroso, fentanilo, ketamina y diazepam entre otros. La anestesia local con lidocaína-prilocaína disminuye el dolor mediante puertos de acceso central y

venopuntura, pero ninguno es suficiente como intervención aislada para la AMO, la BMO o la PL. Las reacciones locales transitorias en la piel son comunes con el uso de esta combinación. La sedación profunda o anestesia general pueden alcanzarse con una variedad de agentes y son la intervención ideal, si el dolor o el movimiento quieren ser evitados durante procedimientos más invasivos como la PL, AMO o BMO. La titulación de dosis y el monitoreo para detectar los efectos adversos aumenta la seguridad de estos procedimientos. La analgesia sistémica con fentanilo u óxido nitroso en combinación con anestesia local puede ser apropiada para los niños mayores y más confortable y familiar con estos procedimientos, la sedación conciente puede también ser una opción para estos niños, pero la sedación profunda y la anestesia general deberían igual estar disponibles si fueran los métodos preferidos por el niño. Los autores por último recomiendan que el personal esté entrenado para manejar los protocolos definidos para estos casos, de modo que los niños reciban su tratamiento en el momento adecuado y con seguridad y que además no experimenten dolor innecesario ni ansiedad.

LA HIPERTERMIA COMO MODALIDAD DE TRATAMIENTO ONCOLOGICO

Resultados experimentales.

Amsterdam, Países Bajos. :

Los estudios experimentales muestran que la combinación de tratamiento radiante con la hipertermia conduce a la potenciación de los efectos de la radioterapia.

Fuente científica:

[**I**nternational Journal of Hyperthermia 20(4):371-391, Jun 2004] – aSNC

Autores

Haveman, J.; Van Der Zee, j.; Wondergem, J.; Hoogeveen, J. y colaboradores.

La hipertermia como modalidad de tratamiento oncológico ha dado inicio a una serie de estudios experimentales sobre la toxicidad por calor en los tejidos normales. El conocimiento acerca de la tolerancia de los nervios periféricos a la hipertermia es importante, ya que los nervios se distribuyen por todo el organismo. Más aún, la aplicación regional de hipertermia profunda para los tumores pélvicos requiere suficientes conocimientos acerca del tratamiento, como para limitar la posible toxicidad de los tejidos normales. Los autores de esta revisión resumen, comparan y discuten los datos clínicos y experimentales existentes sobre el daño a los nervios periféricos luego de la hipertermia. Los efectos de la hipertermia como tratamiento, sólo han sido investigados en animales. Si bien el efecto del aumento de la temperatura ha sido estudiado por buenas razones, no todas las investigaciones tenían como objetivo analizar el efecto de la hipertermia como posible tratamiento oncológico. Por eso los autores han hecho una selección de los estudios más relevantes sobre el tema. Por ejemplo, fueron excluidas las investigaciones con temperaturas mayores a 50°C, útiles para el análisis de quemaduras pero no para el tratamiento oncológico. En el ámbito clínico la hipertermia se combina usualmente con radioterapia y quimioterapia. Por lo tanto la interpretación de los datos de dichas investigaciones requiere una estrecha vigilancia, para no atribuir las neuropatías solamente a la hipertermia. La atención sobre los posibles efectos tóxicos del tratamiento con calor sobre los nervios periféricos, se ha vuelto más importante en vista de que existen en la actualidad tres ensayos clínicos que han demostrado resultados significativamente positivos, tanto respecto del control del tumor local como de la supervivencia global. En los más recientes, el efecto de la radioterapia sola se comparó con los efectos de la radioterapia junto a la hipertermia en tumores pélvicos localmente avanzados. Aparentemente la hipertermia mejoró los resultados de manera significativa en esos casos. Para los demás tumores pélvicos los resultados no fueron decisivos. Por ejemplo en el grupo con cáncer de vejiga, el índice de respuesta completa mejoró considerablemente, pero el control local a largo plazo no mejoró.

Esta revisión tuvo origen en una búsqueda bibliográfica sobre efectos adversos del tratamiento térmico sobre los nervios periféricos, en oncología hipertérmica experimental. Según los autores, este trabajo repasa los conocimientos actuales sobre los efectos de las temperaturas utilizadas en oncología clínica, sobre el sistema nervioso periférico. De los estudios experimentales se concluye que la capa de mielina y los vasos sanguíneos son las estructuras más sensibles al calor, de los nervios periféricos. Los axones son resistentes al calor en las dosis usadas en oncología. Los cambios electrofisiológicos sin signos clínicos, luego de la hipertermia son probablemente consecuencia de la desmielinización segmentaria. Para que se presenten anomalías moderadas y graves a nivel neurológico, la hipertermia debe haber provocado edema e isquemia. Debido al daño grave de los vasos, la isquemia es responsable de la degeneración axonal. La sensibilidad nerviosa está aparentemente determinada por la sensibilidad de la vasculatura del nervio. Estos estudios demuestran que a fin de evitar la inducción de neuropatías graves, la aplicación del calor sobre los nervios periféricos no debería exceder dosis de 44° C por más de 30 minutos. Mediante el uso de un moderno equipo para aplicación de hipertermia loco- regional, la incidencia de complicaciones neurológicas leves es muy baja. En la perfusión hipertérmica aislada de miembro (PHAM) la neurotoxicidad es un efecto adverso frecuentemente mencionado, sin embargo de acuerdo a los datos de la mayoría de los estudios, la hipertermia moderada que se utiliza debería ser tolerada por los miembros. Parece que esta neurotoxicidad observada luego de PHAM resulta de la potenciación térmica de la toxicidad de las drogas, muy probablemente combinadas con el efecto de presión del torniquete que se utiliza para aislar el flujo sanguíneo en la pierna. La hipertermia corporal total (HCT), mediante anestesia y con el adecuado control cardiovascular está considerada actualmente como un procedimiento seguro. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía luego de dicho procedimiento. Cuando la quimioterapia, especialmente con cisplatino, se administra antes o durante la hipertermia, existen diversas observaciones clínicas y experimentales que indican una tolerancia limitada de los tejidos de los nervios periféricos en esos casos. También la radioterapia previa puede limitar la tolerancia de los nervios a la hipertermia, especialmente cuando la radiación se aplica en grandes extensiones. Los estudios experimentales muestran que la combinación de tratamiento con radiación y con calor conduce a la potenciación de los efectos de la radiación. Una contraindicación clara para la aplicación de hipertermia en pacientes, es la presencia de enfermedad neuro-degenerativa como la esclerosis múltiple.

LA RADIOTERAPIA NO PERMITIRIA PREVENIR LA RECURRENCIA DEL CANCER DE PROSTATA

Análisis de seguimiento a largo plazo

Spokane, EE.UU. :

A pesar de los resultados prometedores a corto plazo, el seguimiento prolongado de los pacientes con cáncer de próstata que reciben radioterapia indica que se siguen produciendo recurrencias en los mismos.

Fuente científica:

[*International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 59(2): 406-411, Jun 2004] – aSNC

Autores

Swansson GP, Riggs MW, Earle JD

La introducción de terapias por radiación de alta energía que permitían reducir la toxicidad demostró resultados favorables para el tratamiento del cáncer de próstata en la década de los 60; convirtiéndose en la terapia estándar para este tipo de tumores. Sin embargo, en estos estudios no se evaluó la evolución de los pacientes a largo plazo. Investigadores del Departamento de Radiación Oncológica, Spokane, EE.UU. observaron que tanto con la cirugía como con la radioterapia (RT), la mitad de los pacientes con cáncer de próstata presentan recurrencia luego de 10 años. Para comprender claramente los efectos del tratamiento sobre la historia natural de la

enfermedad, es importante realizar un seguimiento prolongado de los pacientes. En este estudio se describe la evolución de un grupo de pacientes con este carcinoma tratados con RT moderna de alta energía y seguidos durante un período mínimo de 22.9 años. Se incluyeron en el análisis 136 pacientes consecutivos con cáncer de próstata que recibieron RT como tratamiento primario en una dosis de 6 000 cGy. Este tipo de tratamiento se decidió cuando por sus características clínicas estaba contraindicada la prostatectomía, o por elección del paciente. La edad media de los individuos evaluados era 64 años. Todos habían tenido diagnóstico de adenocarcinoma de próstata confirmado por histología, sin evidencias de enfermedad metastásica. El seguimiento se realizó hasta la muerte de los pacientes o durante un mínimo de 22.9 años y un máximo de 32.4 años. Entre los 136 pacientes evaluados, 93 presentaban un carcinoma en estadio B (T2), 9 en estadio A (T1) y 34 en estadio C (T3). Sesenta y nueve por ciento de los mismos desarrollaron algún tipo de recurrencia durante el seguimiento y 51% fallecieron como consecuencia de esta enfermedad oncológica. La mitad de las recurrencias ocurrieron luego de 10 años de seguimiento, y aún se siguieron produciendo luego de transcurridos más de 20 años. Las tasas de supervivencia a los 5, 10, 15, 20 y 25 años fueron de 81%, 59%, 37%, 16% y 10% respectivamente. La tasa de supervivencia libre de recurrencias a los 25 años fue de 17%. La mediana de supervivencia para los pacientes con tumores de grado 3-4 fue de 6.3 años y para los de grado 1-2 de 13 años. Este estudio demuestra que la RT para el cáncer de próstata no reduciría el riesgo de recurrencia a largo plazo. Durante el seguimiento prolongado de estos pacientes, el riesgo de recidiva local y sistémica fue alto especialmente en los casos con tumores de alto grado. Esto reflejaría que cualquier resultado positivo en estudios con tiempos de seguimiento menor a 15 años deberían ser considerados como preliminares.