



Volumen 16, Número 1, Octubre 2004

Resúmenes SIIC

● VALOR DE LA RESONANCIA MAGNETICA CONTRASTADA EN EL ESTUDIO DE TUMORES

EE.UU.

Los medios de contraste compuestos por moléculas de tamaño o peso intermedio son adecuados para obtener imágenes de resonancia magnética que documenten los cambios producidos tras la terapia antiangiogénica.

Journal of Magnetic Resonance Imaging 20(1):138-144, Jul 2004

Autores:

Turetschek K, Preda A, Novikov V y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Center of Pharmaceutical and Molecular Imaging, Department of Radiology, University of California, San Francisco, California, EE.UU.; Department of Radiology, University of Vienna, Austria; Department of Radiology, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

Título original:

[Tumor Microvascular Changes in Antiangiogenic Treatment: Assessment by Magnetic Resonance Contrast Media of Different Molecular Weights]

Título en castellano:

Cambios Microvasculares en Tumores Bajo Tratamiento Antiangiogénico: Evaluación por Resonancia Magnética con Medios de Contraste de Diferentes Pesos Moleculares

Introducción

La neovascularización tumoral es crucial en el crecimiento del cáncer e influye directamente en el pronóstico. Hay una estrecha relación entre angiogénesis tumoral, potencial metastásico de los tumores malignos y supervivencia del paciente. Los avances en la elaboración de agentes antiangiogénicos han permitido el desarrollo de nuevas formas de tratamiento. Todas las drogas de este tipo producen cambios morfológicos en la microvasculatura tumoral, que incluyen apoptosis, cambios en la permeabilidad microvascular por pérdida de las uniones estrechas, aumento del número de canales transcelulares u organelas vesiculovacuolares. La resonancia magnética (RM), usada junto con medios de contraste macromoleculares (MCMM) permite controlar los cambios en la microvasculatura tumoral luego del uso de agentes antiangiogénicos a través de la determinación de parámetros microvasculares, como la permeabilidad transendotelial (K^{PS}) o el volumen plasmático fraccional (VPF). Los medios de contraste de moléculas pequeñas, como el gadopentetato, no establecen diferencias entre cambios previos o inducidos por las drogas, por lo que no parecen estar indicados. Hasta ahora se desconoce el tamaño o peso molecular que debe tener el medio de contraste apropiado para estos estudios. El agente ideal debería además ser sensible a la progresión de la enfermedad y responder a la terapia, mostrando con claridad y en pocos minutos los efectos positivos y negativos. El objetivo de este estudio fue investigar diferentes medios de contraste de RM, de varios tamaños y pesos moleculares. Para esto se bloqueó la neovascularización tumoral a través de un anticuerpo antifactor de crecimiento endotelial vascular (*anti-vascular endothelial*

Métodos

Se implantaron en ratas células de cáncer de mama poco diferenciadas, para lograr el modelo animal. Cuando los tumores alcanzaban los 10-15 mm se realizaba una RM basal, con contraste y sin éste. Se usaron 6 medios de contraste de diferentes pesos y tamaños moleculares: 1) el gadopentetato tiene un peso molecular de 547, su volumen de distribución es aproximadamente el volumen extracelular, desaparece rápidamente del plasma, y su eliminación es exclusivamente renal; 2) ZK159560 y ZK181220 difieren sólo por sus pesos moleculares (8.7 y 25.9 kDa, respectivamente); 3) gadomer-17 tiene un peso molecular de 17 kDa, un volumen de distribución de 0.11 l/kg, y se elimina por los riñones, con un resto de sólo un 4% a las 24 horas; 4) albúmina-gadopentetato es un MCMM hidrosoluble de 92 kDa y 6 nm de diámetro, con un volumen de distribución de 0.05 l/kg y una vida media plasmática de 3 horas, lo que permite el realce casi constante del tejido normal durante 30 o más minutos luego de su inyección; 5) SHU555C consiste en partículas ultrapequeñas superparamagnéticas de óxido de hierro (*ultrasmall superparamagnetic iron oxide* [USPIO]), con un volumen de distribución de 0.04 l/kg y vida media plasmática de aproximadamente 1 hora –las partículas son captadas por el sistema mononuclear fagocítico–. Luego de la RM basal los animales fueron aleatoriamente asignados al grupo de tratamiento o de control. Después se tomaron en cada rata imágenes con uno de los dos contrastes pequeños, uno de los dos intermedios y uno de los dos grandes. Se inyectó solución salina a las ratas de control; las del grupo de tratamiento activo recibieron inyecciones intraparenterales de anticuerpo monoclonal VEGF en los días 1, 4 y 7. Pasado el séptimo día se obtuvieron las segundas imágenes de RM, con idéntico protocolo. Se definieron las regiones de interés (RI). Se consideró que las diferencias entre los valores de las tasas de relajación (R1) precontraste y poscontraste eran proporcionales a la concentración del medio de contraste. Esta información se usó para calcular el coeficiente de K^{PS} y el VPF. El volumen tumoral se calculó por integración numérica aproximada: suma del área tumoral en cada corte, multiplicada por el espesor del corte (3 mm).

Resultados

Los tumores alcanzaron un volumen de 1.5 cm en aproximadamente 14 días. La población final del estudio consistió en 31 ratas. Los tumores crecieron significativamente más rápido en el grupo control que en el de tratamiento. En el grupo que recibió el anticuerpo monoclonal VEGF, los valores K^{PS} y VPF promedio disminuyeron significativamente respecto de los valores basales al usar cualquiera de los 4 agentes de tamaño intermedio o grande: albúmina-gadopentetato, SHU555C, gadomer-17 o ZK181220. Con los agentes más pequeños, ZK159560 y gadopentetato, la diferencia en los valores K^{PS} y VPF promedio pretratamiento y postratamiento no alcanzaron significación estadística. En el grupo control, los valores K^{PS} y VPF promedio no alcanzaron significación estadística con ninguno de los contrastes utilizados.

Discusión

Este estudio mostró que la supresión de neoangiogénesis tumoral produce enlentecimiento considerable del crecimiento tumoral dentro de una semana de tratamiento. El VEGF es considerado uno de los promotores más importantes de neoangiogénesis tumoral, y tanto el VEGF como sus receptores están regulados en alza en las fases tempranas de la neovascularización tumoral, lo que estimula la proliferación y migración de células endoteliales. Además, el VEGF induce hiperpermeabilidad vascular, con extravasación de proteínas plasmáticas y formación de una matriz favorable al crecimiento vascular. Por ello, la inhibición del VEGF suprime la angiogénesis. La propiedad de permeabilidad vascular depende también de las características físicas de los marcadores. Mientras que los medios de contraste con moléculas pequeñas difunden a través de vasos normales o lesionados, los MCMM permanecen en el espacio intravascular en los vasos normales. Pero, tan pronto se altera la integridad vascular, el MCMM difunde al espacio intersticial. Albúmina-gadopentetato ha sido usado como prototipo de MCMM, pero no es posible su uso en humanos. Las partículas USPIO son capaces de definir las características tumorales microvasculares, y sus valores K^{PS} y VPF se correlacionaron muy bien con los obtenidos con albúmina-gadopentetato, aunque con ambos compuestos es necesario mucho tiempo para la adquisición de imágenes. Con el uso de contrastes de tamaño pequeño, como gadopentetato y ZK159560, no se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre las imágenes pretratamiento y postratamiento en animales que recibieron anticuerpos anti-VEGF, principalmente debido a la muy rápida y pronunciada intensificación de la señal. El desarrollo de agentes de tamaño intermedio podría facilitar el control y el cálculo de los efectos de los cambios en K^{PS} después de la terapia antiangiogénica. Los medios de contraste de tamaño medio, con peso molecular de 20-30 kDa también permitirían la caracterización

de los microvasos tumorales. En general, hay una disminución exponencial en los valores K^{PS} con el aumento del peso molecular del contraste. Esto es fácilmente comprensible si se consideran los impedimentos que existen para el transporte de grandes moléculas, lo que incluye la difusión más lenta, mayor sensibilidad a la elevada presión intersticial tumoral y reducido acceso a las fenestraciones de la pared vascular. Los agentes intermedios no fueron tan permeables como para impedir la realización del estudio, debido a su alta fracción de extracción en el primer pasaje, aunque hubo una sobreestimación de VPF, en parte atribuida a extravasación parcial en el primer pasaje. En conclusión, el uso cuantitativo de estimación de la permeabilidad vascular como índice de eficacia terapéutica antiangiogénica está limitado por dos factores: si el peso de la molécula es muy pequeño, los valores VPF y K^{PS} son muy inciertos y los valores reales suelen sobreestimarse; si, en cambio, el peso molecular es muy alto, la captación de contraste de los tumores se confunde con el ruido de la imagen y es difícil de determinar. Los agentes de peso intermedio como gadomer-17 ofrecen la mejor alternativa de control del tratamiento con anticuerpos anti-VEGF a través de RM dinámica.

VALOR DE LA VELOCIDAD EN EL INCREMENTO DEL PSA EN LA PREDICCIÓN DE FALLECIMIENTO POR CÁNCER DE PRÓSTATA

EE.UU.

El incremento en los niveles del antígeno prostático específico en el año previo al diagnóstico de cáncer de próstata es un elemento predictivo de riesgo de fallecimiento por esta causa, a pesar de la prostatectomía radical.

New England Journal of Medicine 351(2):125-135, Jul 2004

Autores:

D'Amico AV, Chen M-H, Roehl KA y Catalona WJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Brigham and Women's Hospital and Dana-Farber Cancer Institute, Boston; Department of Radiation Oncology, Harvard Medical School, Boston; Department of Statistics, University of Connecticut, Storrs; Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis; Department of Urology, Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago; EE.UU.

Título original:

[Preoperative PSA Velocity and the Risk of Death from Prostate Cancer after Radical Prostatectomy]

Título en castellano:

Velocidad Preoperatoria del Antígeno Prostático Específico y Riesgo de Fallecimiento por Cáncer de Próstata luego de la Prostatectomía Radical

Introducción

La actitud expectante es una opción de tratamiento en el cáncer de próstata (CP) localizado, cuando tanto el médico como el paciente coinciden en que los potenciales efectos adversos del tratamiento exceden sus beneficios. Actualmente la mayoría de los hombres con CP presenta un tumor no palpable (estadio T1c) y consulta por niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA). La identificación de aquellos pacientes que no se curarán con la prostatectomía radical (PR) puede ayudar en la toma de decisiones acerca del tratamiento. Varios estudios comprobaron que el incremento en el nivel de PSA (velocidad PSA) antes del diagnóstico de CP puede predecir el estadio tumoral, grado, y tiempo de recurrencia. No todos los hombres con recurrencias fallecen de CP. En este estudio, los autores evalúan si la velocidad PSA durante el año previo al diagnóstico de CP, el nivel de PSA al momento del diagnóstico, el puntaje Gleason y el estadio tumoral pueden identificar

un estudio de detección de CP y fueron tratados con PR por CP estadio T1c o T2. Doce individuos tenían metástasis ganglionares al momento de la evaluación histopatológica final, a pesar de la aparente ausencia intraoperatoria de compromiso ganglionar. Estos pacientes tenían niveles PSA indetectables en la primera evaluación posoperatoria y no recibieron terapia hormonal adyuvante. Se excluyó a 689 hombres que sólo tenían una medición de PSA preoperatoria, así como a otros 20 que recibieron terapia adyuvante. Los restantes 1 095 pacientes conformaron la cohorte del estudio. Ningún paciente en el estudio recibió terapia adyuvante. La rutina prequirúrgica incluyó un examen de tacto rectal, medición de PSA en suero, y biopsia prostática transrectal con aguja, guiada por ecografía. Se asignó un puntaje de Gleason a cada muestra de biopsia y a cada espécimen de prostatectomía. La esta dificación tumoral clínica se basó en los resultados del tacto rectal. El estadio tumoral histopatológico se determinó con el uso del sistema de estadificación de la *American Joint Commision of Cancer*, para permitir la distinción entre extensión extracapsular unilateral y bilateral. Se realizó un centellograma óseo dentro de los 3 meses previos a la PR, y el resultado fue negativo en todos los participantes. Se midieron los niveles de PSA y se realizó un tacto rectal cada 6 a 12 meses antes y en el momento de realizado el diagnóstico. El período promedio de seguimiento fue de 5.1 años y se inició el día de la PR. Se definió como recurrencia a dos valores de PSA detectables (más de 0.2 ng/ml) luego de la PR. Hubo 366 recurrencias y 84 fallecimientos, 27 de ellos por CP. Se usó análisis de regresión lineal para calcular la velocidad PSA durante el año previo al diagnóstico. Se analizó la posibilidad de una asociación significativa entre las categorías del estadio histológico final de los ganglios linfáticos (positivos o negativos), estadio avanzado al momento de la prostatectomía (T1 o T2, T3a, o T3b o T3c), puntaje de Gleason del espécimen de la prostatectomía (6 o menos, 7, u 8 a 10), y categorías de la velocidad de incremento anual del PSA (más de 2.0 ng/ml, o 2.0 ng/ml o menos). Los análisis de regresión de Cox se usaron para determinar los factores predictores de muerte por CP o por cualquier causa luego de la PR. **Resultados** Los tiempos hasta la recurrencia, muerte por CP, y muerte por cualquier causa no fueron significativamente diferentes entre las categorías de velocidad anual de incremento del PSA de 2.0 ng/ml o menos. En contraste, estos tres puntos finales en la categoría de velocidad PSA de más de 2.0 ng/ml difirieron significativamente de los de las categorías de 0.5 ng/ml/año o menos, 0.51 a 1.0 ng/ml/año, o 1.01 a 2.00 ng/ml/año. Por lo tanto, el punto de corte de velocidad PSA que permitió la mejor estratificación de los 3 puntos finales fue 2.0 ng/ml/año. Una velocidad de incremento del PSA anual de más de 2.0 ng/ml se asoció en forma significativa con metástasis ganglionares, estadio histopatológico avanzado y enfermedad de alto grado. Cinco por ciento de los hombres con velocidad de incremento del PSA a nual de más de 2.0 ng/ml tenían ganglios linfáticos positivos, comparados con 0.7% de los que tenían una velocidad PSA anual de 2.0 ng/ml o menos. Entre los sujetos con velocidad PSA anual de más de 2.0 ng/ml, 70% tenían estadio T2 en la prostatectomía, 22% tenían estadio T3a, y 8% estadio T3c, comparados con 75%, 22% y 3%, respectivamente, entre los hombres con velocidad anual de incremento del PSA de 2.0 ng/ml o menos. De los hombres con velocidad de incremento del PSA anual de más de 2.0 ng/ml, 69% tenían puntajes Gleason de 6 o menos en la prostatectomía, 24% tenían puntajes de 7, y 7% puntajes de 8, 9 o 10, en comparación con 74%, 23% y 3%, respectivamente, de los pacientes con velocidad PSA anual de 2.0 ng/ml o menos. La velocidad PSA anual de 2.0 ng/ml se asoció con tiempos significativamente menores de recurrencia, fallecimiento por CP y defunción por cualquier causa, que la velocidad de incremento del PSA anual inferior a 2.0 ng/ml. También se vio incremento significativo en el riesgo relativo de muerte por CP y por cualquier causa entre hombres con estadio clínico T2 e incremento del nivel de PSA al momento del diagnóstico. La presencia de metástasis ganglionares, extensión extracapsular bilateral, o invasión de las vesículas seminales, también predijeron incrementos significativos en el riesgo relativo de fallecimiento por CP y por cualquier causa. En el análisis multivariado, un puntaje Gleason de 8, 9 o 10 en las muestras de prostatectomía no incrementó por sí solo el riesgo de mortalidad por CP o por cualquier causa, lo que probablemente refleje la asociación entre ese puntaje y las metástasis ganglionares. Un estadio clínico inicial T2, un nivel PSA de más de 10.0 ng/ml al momento del diagnóstico, y un puntaje Gleason de 8, 9 o 10 en la biopsia por aguja se asociaron con incremento en la tasa de fallecimiento por CP o por cualquier causa siete años después de la PR. El 50% de los pacientes con velocidad PSA de más de 2.0 ng/ml tenía niveles PSA de 10 mg/ml o menos, estadio clínico T1c, y puntaje Gleason de 6 o menos al momento del diagnóstico. **Discusión** Hay estudios que demostraron que la tasa de cambio en los niveles de PSA antes del diagnóstico de CP puede predecir estadio tumoral, grado y tiempo de recurrencia luego de la PR. Dada la evidencia de que la recurrencia luego de la cirugía no es predictiva de fallecimiento por CP debido a que hay otras causas que compiten en mortalidad y a la larga historia natural de algunos CP, es muy importante la evaluación a largo plazo de las muertes por CP y por cualquier causa. En este trabajo se controló una

cohorte de pacientes por más de 5 años para evaluar la capacidad de la velocidad de incremento del PSA durante el año previo al diagnóstico de predecir el tiempo hasta el fallecimiento por CP, controlando por estadio clínico tumoral, puntaje de Gleason del espécimen de biopsia, y la medición del PSA al momento del diagnóstico. Los resultados confirmaron las investigaciones previas respecto de los puntos finales de estadio histopatológico, grado, y tiempo hasta la recurrencia luego de la PR. También brindó nueva información acerca de la asociación entre velocidad de incremento del PSA en el año previo al diagnóstico y el tiempo hasta la muerte por CP o por cualquier causa. Siete años luego de la PR, los individuos con velocidad de incremento del PSA anual de más de 2.0 ng/ml antes de la cirugía tenían tasas sustancialmente mayores de fallecimiento por CP y por cualquier causa, que aquellos con velocidades de incremento del PSA inferiores. Los autores consideran que los hombres sanos con velocidades de incremento del PSA anuales mayores de 2.0 ng/ml deberían considerar enrolarse en ensayos controlados aleatorizados en que el grupo de investigación incluya PR y tratamiento sistémico. Esta recomendación se basa en la observación de que 7 años después de la PR, dependiendo del estadio clínico del tumor, puntaje Gleason y niveles de PSA al momento del diagnóstico, hasta 28% de los hombres con velocidad de incremento del PSA anual de 2.0 ng/ml fallecieron por CP. En estos pacientes, el CP fue la principal causa de muerte. Dadas las relativamente altas tasas de fallecimiento por CP a pesar de la PR, la actitud expectante puede no ser la mejor alternativa en estos casos. Esto se podrá clarificar a través de un ensayo aleatorizado que compare la PR con la actitud expectante en pacientes con diagnóstico de CP durante una evaluación de detección con PSA. La velocidad PSA anual de más de 2.0 ng/ml se asoció con aumento significativo en el riesgo de muerte por CP o por cualquier causa a pesar de la PR. El puntaje de Gleason inicial, estadio clínico del tumor, y nivel PSA al momento del diagnóstico también resultaron importantes determinantes del riesgo de fallecimiento por CP. Por lo tanto, concluyen los autores, los hombres que presentan aumentos de los niveles de PSA superiores a 2.0 ng/ml durante el año previo al diagnóstico de CP pueden tener riesgo elevado de fallecimiento por CP a pesar de someterse a PR, y en ellos la actitud expectante puede no ser la mejor alternativa.

LOS RETINOIDES Y SU UTILIZACION EN EL CANCER

La Jolla, EE.UU.

Varios retinoides demostraron buenos resultados en estudios de prevención de diferentes cánceres; la principal limitación fue la toxicidad de los compuestos.

Current Medicinal Chemistry: Anti-Cancer Agents 4(3):199-230, 2004

Autores:

Dawson MI

Institución/es participante/s en la investigación:

Cancer Center, The Burnham Institute, La Jolla, EE.UU.

Título original:

[Synthetic Retinoids and their Nuclear Receptors]

Título en castellano:

Retinoides Sintéticos y sus Receptores Nucleares

Introducción El consumo de vitamina A o su precursor metabólico betacaroteno es necesario para la vida. Los ésteres retinilos sirven de almacenamiento de sus metabolitos funcionales, los 11-*cis*- y *trans*-retinales, requeridos para el proceso visual, y el ácido *trans*-retinoico (*trans*-RA), importante en la diferenciación celular, regulación de la proliferación y morfogénesis. En este artículo los autores analizan los análogos retinoides sintéticos y cómo interactúan con los receptores nucleares.

Retinoides terapéuticos

Durante mucho tiempo se ha investigado el potencial de los retinoides como agentes para la

prevención del cáncer y como quimioterapéuticos, luego de observar las propiedades de la vitamina A para inducir la diferenciación e inhibir la proliferación celular. Así se lograron elaborar agentes terapéuticos retinoides, entre los que se incluyen los *trans*-RA que producen remisiones en pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPLA), y 13-*cis*-RA y (*E*)-3,7-dimetil-9-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil)-2,4,6,8-nonatetraenoato de etilo, útiles en el tratamiento de varios cánceres cutáneos (carcinoma de células basales, linfomas cutáneos de células T) y condiciones preneoplásicas (queratosis actínica, leucoplasia oral). En la actualidad están disponibles para uso terapéutico *trans*-RA, 9-*cis*-RA y 4 retinoides sintéticos.

Papel y desarrollo de retinoides selectivos

Los retinoides terapéuticos que interactúan con los subtipos de receptores del ácido retinoico (RAR) tienen efectos adversos que limitan su uso, y los pacientes pueden sufrir una recaída al suspender el tratamiento. Es por esto que se han hecho esfuerzos por identificar retinoides selectivos para uno de los 3 subtipos de RAR. Generalmente en las células epiteliales, a partir de las cuales se produce cáncer, predominan los RAR α y RAR γ , mientras que RAR β está ausente. El tratamiento puede restaurar la expresión de proteínas RAR β y la capacidad de las células de diferenciarse y someterse a apoptosis. Dada su capacidad de actuar como regulador negativo del crecimiento celular, se considera que la isoforma RAR β_2 funciona como supresor tumoral, mientras que la RAR β_4 es reguladora negativa de esta función.

Selectividad transcripcional del receptor

El ligando natural de los RAR es el *trans*-RA. El primer retinoide selectivo de clase sintético se presentó en 1990, mientras que el primer retinoide selectivo de subtipo se presentó en 1991.

Identificación de retinoides selectivos de RAR

Para identificar este tipo de receptores se utilizaron ensayos de cotransfección de receptores retinoides. Estos consisten en la transfección de células que normalmente tienen bajos niveles de RAR, con una estructura sintética que contiene un elemento de respuesta a retinoides (ERE) al cual el receptor se une como un dímero. El ERE se une a través de un gen promotor al gen de una enzima informante. Las células son además transfectadas con un vector para uno de los receptores retinoides y un gen que es utilizado como control interno de la eficiencia de transfección. Las células, en contacto con retinoides, expresan las proteínas de los genes transfectados. Los niveles de receptor aumentan. El retinoide se une a la proteína receptora de retinoides expresada, formando un complejo con ERE, que finalmente inducirá la transcripción de genes, con expresión de la enzima informante. Se analizan los lisados de las células para investigar actividad enzimática. Como la capacidad del retinoide de activar un subtipo de RAR puede correlacionarse con el nivel de actividad enzimática producida, la activación transcripcional de RAR inducida por un retinoide se puede expresar en relación con la actividad de una concentración definida de *trans*-RA. Generalmente se informan dos parámetros de actividad: AC₅₀, que es la concentración de retinoide con la cual la activación de receptores es del 50% de su nivel máximo (potencia), y el porcentaje de activación de receptores con 1.0 μ M de retinoide (eficacia).

Descubrimiento del receptor de retinoide X (RXR) y sus ligandos

El RXR fue descubierto entre 1990 y 1992. El primer ligando en ser descrito fue 9-*cis*-RA, si bien se discute si es en realidad un ligando RAR o RXR. Otros ligandos RXR propuestos son el ácido fitánico y el ácido docosaheptaenoico.

Función de los receptores

Al igual que RAR, RXR tiene tres subtipos homólogos (α , β y γ) con estructuras terciarias similares. La diferencia reside en que los RXR pueden regular la transcripción de genes ya sea como homodímeros RXR/RXR o heterodímeros con diferentes receptores nucleares (NR). El papel regulador de RXR se considera subordinado a la unión con un antagonista, en el complejo heterodimérico, si bien la situación *in vivo* parece no ser tan sencilla. Estudios recientes indican que la ocupación y actividad de un heterodímero están determinadas por la identidad del ligando y los componentes del complejo al que se ligan: en ausencia de correpresores, cada dímero es capaz de unirse a su agonista en forma independiente. Los retinoides SR11237 y CD3254 pueden unirse al heterodímero RXR α /RAR α en ausencia de un agonista RAR, pero son incapaces de inducir la pérdida de un correpresor a menos que esté presente el coactivador TIF2 o un ligando RAR. Cuando el correpresor SMRT se une al complejo heterodímero, un agonista retinoide solo no es capaz de reclutar al

coactivador cuando la contrapartida es apo-RAR α , pero sí puede hacerlo si es apo-RAR β . Esto explica por qué ciertos agonistas rexinoides activan en forma selectiva RXR y RAR β , y el comportamiento de dos tipos de antagonistas RAR: un agonista estabiliza la unión a un correpresor mientras que otro permite un alosterismo inducido por agonistas rexinoides que facilita la activación del heterodímero. Se observó que la combinación de ligandos selectivos de RAR o PPAR (receptor activado por proliferador de peroxisomas) con retinoides selectivos RXR puede tener efectos aditivos o sinérgicos. RXR funciona indirectamente interactuando con las proteínas y modulando las actividades de éstas, reguladoras del crecimiento celular. También tiene efectos indirectos en la transcripción de genes.

Estructura y función del dominio receptor nuclear

Existen seis dominios análogos con funciones individuales o cooperativas. *Dominio A/B*: contiene una función de activación independiente del ligando 1 (AF-1) que influye en la especificidad de promotor en RAR α e interactúa con proteínas reguladoras de la transcripción. La fosforilación es importante en la función de este dominio. *Dominio C*: contiene el dominio de unión a ADN (DBD), una región que se une a elementos de respuesta a ácido retinoico (RARE) y elementos de respuesta a ácidos retinoicos X (RXRE). El estado de fosforilación del NR tiene un papel importante en la función de los DBD. Están siendo definidas las actividades de traslocación de los receptores retinoides. Los NR aparentemente no permanecen estáticos en un compartimento celular, sino que traslocan entre el núcleo y el citoplasma. Además de interactuar con ellos y estabilizar los complejos NR dimericos en ERE, los DBD NR son importantes en la dimerización de receptores, localización nuclear y exportación nuclear. *Dominio D*: entre el DBD NR (dominio C) y el dominio de unión a ligandos (LBD) o dominio E/F, se encuentra la región bisagra (dominio D), que influye en la capacidad del receptor de hormona tiroidea (TR) y de RAR α de heterodimerizar con RXR α , pero no en la capacidad de RXR α de dimerizarse, en el reconocimiento de ERE y en la unión de los ligandos y correpresores N-CoR y SMRT. *Dominio E/F*: contiene el dominio de unión a ligandos (LBD), que a su vez contiene al bolsillo de unión a ligandos (LBP), con sitios para la unión de coactivadores y correpresores y una interfase de dimerización de NR. Son sólo 3 los residuos aminoácidos no conservados que proyectan en los LBP homólogos de los 3 subtipos RAR los responsables de conferir selectividad de subtipo a los retinoides. Porciones del extremo hidrofóbico del retinoide y las regiones puente que unen los extremos polares e hidrofóbicos pueden interactuar con esos residuos. Los LBD de NR, al unirse a ligandos que actúan como agonistas transcripcionales, sufren un cambio en su conformación que los hace más compactos. En caso de unión con un agonista, ciertos péptidos del NR se hacen inaccesibles al clivaje por parte de enzimas proteolíticas. Los antagonistas transcripcionales no inducen el mismo cambio conformacional, o lo hacen en una tasa inferior. Los agonistas inversos son los retinoides que reprimen la transcripción al unirse a un RAR, y los antagonistas neutrales son los que no la reprimen, probablemente debido a efectos diferentes en el sitio de unión al correpresor.

Interacción de LBP de receptor de retinoides

Los principales cambios que se producen en el LBP de RAR γ y RXR α al unirse a un agonista son muy similares. En LBD de RXR α se produce una rotación en la estructura que permite que las cadenas laterales hidrofóbicas de ciertos residuos roten, generando un sitio para la unión de 9-*cis*-RA. En la mayoría de los LBD de NR, incluyendo RAR γ , estos y otros cambios inducidos por la unión de un agonista transcripcional permiten la formación de un sitio de unión a coactivador. Los carboxilatos de *trans*-RA y 9-*cis*-RA se anclan en el LBP de RAR α a través de puentes de sal y de hidrógeno. Varias de las características estructurales de LBD de RAR y RXR son diferentes. A diferencia de RAR, la delección de la región AF-2 en RXR α no interfiere con la unión del ligando o con la heterodimerización, pero evita que el receptor libere un correpresor o se una a un coactivador.

Interfases de dímeros

Los puentes de sales en las porciones terminales PPAR γ estabilizan su posición y la del sitio coactivador AF-2. A su vez, estos puentes son estabilizados por otro puente de sales interno. Esta sería la forma en la que ocurren las interacciones cooperativas en los heterodímeros permisivos, que pueden luego ser activados por agonistas rexinoides.

Proteínas moduladoras de NR. Unión de coactivadores y correpresores

La hélice (H) 12 del LBD de apo-RAR γ adopta una conformación que sólo permite que una proteína correpresora se una al sitio. Al alterarse LBP para acomodar al agonista, se forma una hendidura hidrofóbica que permite la unión del coactivador. La unión de un antagonista sólo causa un cambio parcial. Un LBD de holo-RAR α unido a un agonista es capaz de liberar al correpresor para permitir la

unión de un coactivador. En cambio, un LBD de holo-RAR α unido a un antagonista sólo permite un cambio parcial, por lo que el correpresor queda retenido (agonista inverso) o se pierde (antagonista neutral). Los coactivadores y correpresores poseen sitios de reconocimiento de NR conservados, para poder unirse a ellos y modular la transcripción en presencia y ausencia de agonistas, respectivamente. La unión de un coactivador al complejo holo-NR dímero-ADN produce reclutamiento de complejos transcripcionales, cambios en los niveles de acetilación de proteínas, y finalmente transcripción de genes.

Identificación de retinoides aromáticos y RAR selectivos

El *trans*-RA se isomeriza en otros isómeros con uniones dobles. Esta propiedad se utiliza para sintetizar otros compuestos con mayor actividad contra determinados tumores. La presencia de gránulos de queratina es un marcador de hiperplasia escamosa durante la transformación neoplásica del epitelio bronquial. Esta transformación, que también ocurre en ausencia de vitamina A, se puede revertir con la adición de retinoides, y las células adoptan su morfología normal. El concepto de restricción conformacional se extendió al restringir las uniones correspondientes al sistema de uniones dobles *trans*-RA 11*E*,13*E* en una conformación *trans*-cistoidea, usando un anillo de ácido benzoico sustituido en posición 4. Así se logró disminuir el valor de la concentración estimada que produce 50% de respuesta (EC₅₀) en el ensayo de tráquea en cultivo de órganos (TOC). Esto llevó a la síntesis de otros retinoides restringidos, con alta actividad en el ensayo TOC. Además, se introdujeron varias terminaciones heterocíclicas con ácido carboxílico, así como con ácido benzoico. Los retinoides restringidos conformacionalmente han sido utilizados en estudios mecánicos de proteínas rodopsinas, con función esencial en la visión. El grupo metilo en la posición 9 de *trans*-RA fue reemplazado por grupos fenilo y *para*-tolilo, los que retienen las actividades TOC y transcripcionales RAR, mientras que los análogos fenil-sustituidos son transcripcionalmente inactivos. Al cambiar los grupos arilo a las posiciones correspondientes a la posición 1 de *trans*-RA, se produjeron potentes antagonistas RAR. Otras modificaciones dieron como resultado productos menos tóxicos.

Retinoides RXR selectivos

Luego de la identificación de retinoides selectivos RAR se empezaron a investigar retinoides selectivos RXR. Al lograr insertar un grupo carbonilo sin que se alterara la selectividad transcripcional, se empezó a estudiar si la introducción de un grupo fenilo en lugar del anillo naftaleno del ácido 6-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-antracenoil) benzoico (TTNN) también conferiría similar selectividad. Desafortunadamente esto no ocurrió, y se inició un programa para mejorar la selectividad y actividad RXR modificando la polaridad, volumen y geometría de otros compuestos. Así se informaron los primeros agonistas retinoides RXR selectivos, con puentes de un carbono entre sus anillos arilo. En 1983 se informó un patrón de actividad único del ácido 3-Me-(*E*)-4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (3-Me-TTNPB) en comparación con el TTNPB y *trans*-RA: el compuesto era más efectivo en inducir diferenciación a monocitos de las células HL-60 de leucemia, pero menos en inducir diferenciación de células F9 de teratocarcinoma murino. Se introdujo entonces un grupo metilo en la posición 3 del TTNN, produciendo 3-Me-TTNN, que al igual que 3-Me-TTNPB, activa RXR?. Reemplazando el anillo bencénico de 3-Me-TTNPB por un tiofeno se produjo un agonista RXR más potente y selectivo. Como se considera que RAR β funciona como supresor tumoral, el antagonismo RXR α -RAR β puede contribuir a la eficacia anticáncer que tienen las drogas como el Targretin: se vio que la apoptosis de células de cáncer de mamas mejoraba con la coadministración de un retinoide RAR selectivo con otro RXR selectivo. Uno de los ligandos RXR más potentes y selectivos que existen es LG100268, que tiene el puente ciclopropano de un carbono de SR11246, el grupo 3-metilTTN de SR11247, y una terminación de ácido 3-piridincarboxílico. Se introdujo el puente de un carbono entre anillos en análogos más flexibles, los cuales presentan un patrón de actividad algo diferente que sus congéneres con ácido benzoico, ya que activan RAR β además de RXR α . Esto mejoró con la incorporación de un grupo metilo en posición 3 en el anillo TTN. Al incorporar grupos más grandes en la posición 3 de TTN se perdió la actividad transcripcional RXR, hasta lograrse antagonismo selectivo con un análogo del Targretin. Otras sustituciones permitieron lograr el primer antagonista sintético RAR-RXR. Otra forma de introducir selectividad RXR fue restringir la unión doble 9-*cis* en 9-*cis*-RA a través de la inclusión de anillos aromáticos.

Otros retinoides selectivos

Además de identificar nuevos agonistas y antagonistas RAR, se identificaron varias clases de

retinoides sinergistas, llamados así por su capacidad de mejorar la diferenciación de las células HL-60 de leucemia a través de ligandos RAR selectivos. En base a las similitudes estructurales con retinoides RXR selectivos o a sus actividades de activación de la transcripción, estos compuestos pueden actuar como agonistas RXR.

Panagonistas RAR-RXR

Uno de los compuestos análogos diseñados para imitar a *trans*-RA se comportó como panagonista RAR-RXR. Se identificó al 4,5-dihidroisoxazol disustituido en posición 3,5 MM11391 como panagonista RAR-RXR, con la capacidad de inhibir el crecimiento de células de cáncer de mama. Este tipo de compuestos tiene mayor potencial terapéutico que los ligandos RAR selectivos de clase, dada su habilidad de inhibir el crecimiento de algunas células malignas resistentes a *trans*-RA. El 3,5-diarilisoxazol transpuesto inhibe la proliferación de células leucémicas HL-60 e induce apoptosis, pero tiene menor actividad de activación transcripcional en β RARE que 9-*cis*-RA.

Antagonistas RAR

El hexahidroantra[1,2-*b*]pirrol ER-27191 y su análogo hexahidroantra[1,2-*d*]pirrol, que tienen anillos centrales de 5 miembros, se comportan como antagonistas RAR.

Antagonistas RXR

Las similitudes entre LBP RAR γ y RXR permitió la incorporación de puentes similares en los correspondientes ligandos. Se intentó diseñar antagonistas RXR modificando la porción saturada del anillo TTN, lo que no resultó, por lo que se volvió a prestar atención a la región del puente.

Investigación reciente

Recientemente se descubrió que en ciertas líneas celulares, el retinoide selectivo RXR SR11237 podía activar el heterodímero RXR α /TR3 en β RARE, para inducir la expresión del supresor tumoral RAR β , y en combinación con el ligando PPAR γ ; ciglitazona también podía activar RXR α /PPAR γ en β RARE. En otros estudios se descubrió que el fenol del adaptaleno selectivo RAR β γ CD473 (AHPN) tiene un perfil de actividad atípico: además de activar preferencialmente RAR β y RAR γ en el elemento paliandrómico de respuesta a hormona tiroidea (TRE β), AHPN induce apoptosis en una gran variedad de células de cáncer a través de vías de señalización que no involucran a sus interacciones directas con receptores retinoides. La vía involucra la inducción de la expresión TR3, seguido de translocación de TR3 a las mitocondrias, liberación de citocromo c al citosol, y activación de caspasa y de la cascada apoptótica. Los agonistas y antagonistas RAR no tienen efectos de inducción de apoptosis en las células malignas resistentes a retinoides. *Trans*-RA El tratamiento con *trans*-RA induce respuesta completa en 90-95% de los pacientes con LPLA, pero 30% recidiva o se vuelve resistente. Al combinarlo con quimioterapia se obtuvieron muy buenos resultados, con 90% de remisiones completas y 70% de tasa de curación. El principal inconveniente son los efectos adversos que presentan los retinoides (leucocitosis, seudotumor cerebral, síndrome de insuficiencia respiratoria, síndrome de Sweet, mielodisplasia, queratitis, pérdida de cabello, cefaleas, trastornos hemáticos, hepatotoxicidad, hipercalcemia, hipercolesterolemia, náuseas, sequedad de la piel, teratogenicidad, problemas visuales). Se observó recidiva de la enfermedad cuando se suspendió el tratamiento en pacientes con psoriasis y queratosis actínica. Se usaron combinaciones de *trans*-RA con interferón alfa (IFN- α) o cisplatino. Luego de un tiempo se observa autoinducción de metabolismo. *AM80 RAR α selectivo* Este retinoide está siendo probado en la terapia contra la leucemia. Los efectos adversos que posee son más leves que los de *trans*-RA. 13-*cis*-RA Este compuesto no dio buenos resultados en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio I, pero sí logró prevenir la aparición de un segundo tumor primario en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados quirúrgicamente. En diferentes ensayos se combinó 13-*cis*-RA con ifosfamida, cisplatino, IFN- α y α -tocoferol. *Acido 4,5-didehidrogeranilgeranoico* Este retinoide acíclico es efectivo en la prevención de la aparición de carcinoma hepatocelular en pacientes tratados quirúrgicamente. *4-HPR* Luego de 5 años de investigación no se vieron diferencias en la prevención de segundo tumor primario en la mama contralateral de pacientes con cáncer de mama estadio I tratadas con 4-HPR. Un análisis secundario sugirió un beneficio en mujeres premenopáusicas pero un posible efecto negativo en las posmenopáusicas. Durante el tratamiento se observó una disminución de la incidencia de cáncer de ovario. Estudios *in vitro* mostraron sinergismo al combinar el compuesto con tamoxifeno en el tratamiento de cánceres de mama con receptores para estrógenos positivos y negativos. Los resultados fueron desalentadores en ensayos de neoplasia cervical intraepitelial y de metaplasia y displasia bronquial escamosa. Los estudios en animales

sugieren que deberían realizarse ensayos de prevención contra el cáncer de vejiga con 4-HPR. *Retinamida* Es una amida del ácido *trans*-retinoico. Se la investigó en ensayos de pacientes con displasia esofágica grave y se vio una disminución del 43% de la transformación luego de 5 años de tratamiento. *9-cis-RA* En la actualidad está aprobado su uso tópico para el sarcoma de Kaposi cutáneo relacionado con el sida. Al igual que con *trans-RA* se ve inducción de autometabolismo con disminución de los valores en plasma, cuando se tratan tumores sólidos. Los efectos adversos informados son anemia, fatiga, cefaleas, hepatotoxicidad, hipercalcemia, hipertrigliceridemia, náuseas, y sequedad de la piel. *Targretin* Se cancelaron ensayos de fase IIb de pacientes con cánceres de cabeza y cuello y epiteliales ováricos estadio IV. Los ensayos fase II en pacientes con melanoma metastásico no mostraron eficacia. Los resultados en casos de linfomas cutáneos de células T (CLCT) refractarios indican que Targretin es efectivo y bien tolerado, con buenas tasas de respuesta. El tratamiento tópico fue efectivo en lesiones externas. El tratamiento oral con Targretin más el anticuerpo antirreceptor de interleuquina-2, DAB IL-2, o IFN- α se está investigando en pacientes con CLCT. También están siendo probadas otras combinaciones.

Estudios anticáncer recientes en modelos experimentales

El compuesto selectivo de RXR, LG100268, mejoró la eficacia del antiestrógeno Arzoxifeno contra el crecimiento y la formación de tumores de mama en ratas, al igual que con *9-cis-RA* solo o combinado con tamoxifeno. Targretin fue efectivo en cánceres de mama resistentes a tamoxifeno. La eficacia de compuestos PPAR- γ selectivos mejoró con *9-cis-RA* en el tratamiento de la leucemia en modelos con ratones. Los compuestos selectivos de RXR, SR11217 y SR 11237 sólo causan leve irritación e hiperplasia local en ratones alopecicos, en contraste con el RAR selectivo, TTNPB. Algunos retinoides selectivos RXR pueden tener menor toxicidad sistémica respecto de sus contrapartidas RAR selectivos. Los retinoides mejorarían la acción del IFN- α , fenilbutirato, agentes quimioterápicos, etc. La inhibición del crecimiento clonal del fenilbutirato mejoró en las células leucémicas con el agregado de *trans-RA*. La combinación de fenilbutirato con *9-cis-RA* inhibió *in vitro* la proliferación celular en el cáncer de próstata y la angiogénesis *in vivo* en implantes Matrigel. Tricostatin A restauró la expresión de RAR β inducida por RA en células de cáncer de mama resistentes a retinoides.

Prevención del cáncer

Los resultados en animales no siempre pueden ser trasladados a seres humanos, especialmente los pacientes en riesgo de tumores sólidos. Se espera que estudios de combinación de retinoides con otros agentes tengan valor predictivo más confiable en la identificación de agentes para la prevención del cáncer.

● TERAPIA COMBINADA PARA LEUCEMIAS

Victoria, Australia

El esquema de tratamiento combinado de fludarabina con bajas dosis de ciclofosfamida es efectivo en ciertas neoplasias linfoides y tiene menor perfil de toxicidad.

Cancer 100(10):2181-2189, May 2004

Autores:

Tam CS, Wolf MM; Januszewicz EH y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Hematology Service, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, Australia

Título original:

[Fludarabine and Cyclophosphamide Using an Attenuated Dose Schedule Is a Highly Effective Regimen for Patients with Indolent Lymphoid Malignancies]

Título en castellano:

Los esquemas de dosis atenuadas de Fludarabina y Ciclofosfamida son Altamente Efectivos para Pacientes con Neoplasias Linfoides Indolentes

Introducción

Fludarabina es uno de los agentes más activos en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma no Hodgkin indolente (LNH). No obstante, las tasas de respuesta general (RG) y de respuesta completa (RC) continúan siendo bajas, es pecialmente en caso de enfermedad recurrente. Se han estudiado regímenes combinados con fludarabina; el régimen fludarabina, mitoxantrona, dexametasona es altamente efectivo, pero tiene una incidencia del 12% de neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC); la omisión del corticoide eliminó este riesgo, pero disminuyó la eficacia. La combinación de fludarabina con ciclofosfamida (FC) se basa en que la ciclofosfamida induce uniones cruzadas entre las cadenas de ADN de las células linfocíticas; si bien la fludarabina retarda el proceso, aumenta la incorporación del nucleósido de fludarabina al ADN de los linfocitos, con mayor efecto adicional en la inducción de apoptosis. Clínicamente, la citotoxicidad sinérgica de FC se traduce en altas tasas de RG y RC en pacientes con neoplasias linfocíticas indolentes. Hasta el momento, se desconoce el esquema de dosificación adecuado para este régimen. Para establecer si con una dosis baja de ciclofosfamida se pueden lograr resultados similares sin aumentar la toxicidad, se evaluó el uso de una dosis atenuada del régimen del *M.D. Anderson Cancer Center* (MDACC) en una población de pacientes intensamente tratados, con neoplasias linfocíticas indolentes avanzadas.

Métodos

Fueron incluidos pacientes con LNH de bajo grado, LLC, leucemia prolinfocítica (LPL), o transformación prolinfocitoide de LLC, y aquellos con linfomas de células del manto (LCM). Se realizaron tomografías computarizadas de tórax, abdomen y pelvis, hemograma completo, análisis bioquímicos, determinación de niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y β_2 -microglobulina (β_2m), y biopsia por aspiración de médula ósea. En algunos casos se efectuó la estadificación funcional a través de tomografía por emisión de positrones. Los pacientes recibieron fludarabina en dosis de 25 mg/m², seguida de ciclofosfamida en dosis de 250 mg/m², ambas intravenosas, en los días 1 a 3 de cada ciclo. Se prohibió el uso de corticoides como antieméticos durante la terapia inicial, pero se los pudo agregar en los ciclos subsiguientes. El tratamiento se repitió cada 4 semanas si había recuperación hematológica. En caso de trombocitopenia al inicio de la terapia sólo se demoraba el tratamiento si el recuento de plaquetas no volvía a los valores basales luego de 4 semanas. Se recomendó reducción de la dosis en caso de citopenias prolongadas, sepsis graves asociadas con neutropenias, u otras toxicidades no hematológicas. No se usaron de modo rutinario factores de crecimiento hematopoyéticos. Los pacientes no recibieron rutinariamente profilaxis contra NPC. La duración del tratamiento fue de 6 cursos, o hasta que se lograra la máxima respuesta. Para considerar RC fue necesaria la normalización de todos los estudios radiológicos y la resolución de todas las manifestaciones de enfermedad; para la respuesta parcial (RP) se requirió la reducción de \pm 50%. Se calculó la supervivencia general a partir de la fecha de inicio del tratamiento, y la duración de la remisión a partir de la fecha en que se estableció remisión de la enfermedad. Los resultados fueron comparados con los de una cohorte de pacientes tratados con fludarabina y mitoxantrona (FM).

Resultados

Recibieron tratamiento 64 pacientes, de los cuales más del 80% presentaba enfermedad recurrente o refractaria; la mayoría de ellos ya habían recibido tratamiento intensivo. El tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico fue de 4 años. Los subtipos histológicos incluyeron LLC o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP), LPL o LLC/LPL, linfoma de células centrolímbicas (LCCF), LCM, linfomas de la zona marginal (LZM), y macroglobulinemia de Waldenström (MW). El 92% de los pacientes presentaba enfermedad en estadio avanzado. La tasa de RG fue del 86% y la de RC del 29%. Entre los pacientes no tratados previamente, las tasas respectivas fueron del 75% y 42%, las cuales no fueron significativamente diferentes de las de pacientes previamente tratados (RG: 88% y RC 25%). Entre los previamente tratados no hubo diferencias entre los que tenían enfermedad recurrente y refractaria. En los 21 pacientes con LLC o LLP, la tasa de RG fue del 90% y la de RC, del 19%. Dos de los 3 pacientes con LLC no tratada lograron RC. Las tasas de RG y RC fueron, respectivamente, del 80% y 60% en la LLC/LPL o LPL; 81% y 48% en la LCCF; 67% y 33%

en el LCM; 75% y 0% en el LZM; y 100% y 0% en la MW. La edad avanzada se asoció con tasa de RG inferior. No hubo evidencia de mielotoxicidad acumulativa. En 21 ciclos fue necesario reducir la dosis, y en 19 se usó factor estimulante de colonias de granulocitos. En 18 casos se administró profilaxis contra NPC. La neutropenia fue la toxicidad hematológica predominante; la trombocitopenia fue mucho menos frecuente. No hubo episodios de hemorragias clínicas. Las infecciones, que en su mayoría fueron leves, complicaron el 13% de los ciclos, afectando al 38% de los pacientes. Las toxicidades no hematológicas fueron raras. Un paciente con pancitopenia prolongada presentó luego de 4 ciclos de FC evidencias morfológicas y citogenéticas de mielodisplasia; el paciente había recibido 6 tratamientos previos. No se observaron fenómenos autoinmunes. De los 54 pacientes que lograron RC o RP, 28 presentaron enfermedad recurrente, 5 tuvieron transformación histológica, 1 falleció de sepsis por aplasia prolongada y 7 no fueron considerados aptos para tratamientos adicionales. La transformación histológica ocurrió en promedio a los 11 meses de la terapia con FC, sin que se observara correlación con el número de ciclos realizados. La duración actuarial promedio de remisión fue de 13.1 meses. De las 23 muertes ocurridas, 1 se debió a la sepsis ya mencionada, y se la consideró relacionada con el tratamiento; 21 se produjeron por complicaciones relacionadas con la enfermedad refractaria o recidivante, y 1 por cáncer de piel metastásico. Al momento del último control no se había alcanzado el promedio de supervivencia, con una tasa actuarial de supervivencia general a 5 años del 55%. Dado que todos los que respondieron habían alcanzado la máxima respuesta dentro de los 6 meses del inicio del tratamiento con FC, se realizó un análisis de supervivencia por respuesta en ese momento. La tasa actuarial de supervivencia a 5 años en los que respondieron fue del 65% y del 17% en los que no respondieron. Se observó una tendencia a mayor duración de la remisión entre los pacientes tratados previamente que recibieron terapia con FC, respecto de la combinación FM. En 19 pacientes se realizó movilización de células progenitoras hemáticas, y en 12 se recolectó un número adecuado de células madre. No hubo correlación aparente entre la cantidad o el tiempo de exposición a fludarabina y la recolección adecuada de células madre. Los pacientes que lograron RC tuvieron una tendencia a mayor tasa de recolección satisfactoria de células progenitoras hemáticas.

Discusión

Las tasas de RG y RC obtenidas en este estudio son similares a las presentadas en informes anteriores en pacientes previamente tratados. Debido a que hay diferencias en la respuesta a FC según la histología, es importante analizar las tasas de respuesta por tipo histológico. En el caso de la LLC las tasas de respuesta a FC son altas, incluso en pacientes con enfermedad refractaria o recidivante. La respuesta es inferior en pacientes resistentes a fludarabina, quienes además tienen más probabilidades de presentar infecciones durante el tratamiento. Si bien hay pocos estudios donde se lo incluye, el LCCF sería muy sensible a FC, incluso en caso de enfermedad refractaria o recidivante. Los informes del uso de FC en otros subtipos histológicos son limitados. Entre pacientes con LCM se obtuvieron, sobre 3 casos, 1 RC y 1 RP. De los 5 pacientes con LPL se lograron 3 RC y 1 RP, un resultado importante en una enfermedad notablemente resistente. Entre los 9 pacientes con MW se obtuvo el 100% de RG. Cabe destacar, señalan los autores, la falta de efecto del pretratamiento en las tasas de respuesta. La inclusión de un número relativamente bajo de pacientes no tratados y las altas tasas de respuesta logradas, incluso en pacientes pretratados, tiene como resultado un bajo poder de detección de pequeñas diferencias en las tasas de respuesta; lo mismo ocurrió en otros estudios respecto de esta respuesta similar en pacientes tratados o no tratados previamente. Otra importante observación, comentan los expertos, es que en los pacientes con altos niveles de LDH o β_2m las tasas de respuesta fueron iguales o superiores en comparación con aquellos que no presentaban estos parámetros elevados; lo cual puede indicar que la combinación FC sería mejor en el tratamiento de pacientes en los que se obtendrían bajas respuestas con agentes alquilantes o fludarabina sola. La principal toxicidad observada fue la mielosupresión y las infecciones. El grado de toxicidad parece correlacionarse con el esquema de dosificación de ciclofosfamida. El agregado de factor estimulante de granulocitos reduce la neutropenia, pero no parece tener impacto en la reducción de infecciones graves. En este estudio, el uso de un esquema de dosis reducidas de fludarabina y ciclofosfamida dio como resultado un grado aceptable de toxicidad en una población de alto riesgo de pacientes predominantemente ancianos con enfermedad pretratada. En total, el 27 % de los pacientes previamente tratados tuvo al menos 1 episodio de neutropenia grado 4, y el 16% presentó al menos 1 episodio de infección grave. Estos resultados son favorables respecto de otros obtenidos en estudios en los que se usaron dosis superiores de ciclofosfamida. Si bien no se usó profilaxis de

rutina, no hubo casos de NPC, lo cual confirma que ésta no es necesaria si no se utilizan corticoides. El tratamiento con FC produjo mejoras en la duración de la remisión, sin toxicidad adicional, respecto del tratamiento con FM. Esto confirma la sinergia entre ambas drogas. Al usar FC en el esquema aquí presentado se observó que es altamente eficaz, y que su grado de toxicidad es aceptable, a pesar de la omisión del uso rutinario de factores de crecimiento y profilaxis antimicrobiana. El agregado de agentes muy activos pero no mielosupresores podría incrementar las tasas de RC, especialmente en pacientes con LLC previamente tratada.

Autoevaluación de Lectura

En el tratamiento de las neoplasias linfoides, ¿cuándo es necesario usar profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii*?

- A. Cuando se usan altas dosis de corticoides.
- B. Cuando se usa fludarabina.
- C. Cuando se usa ciclofosfamida.
- D. Ninguna es correcta.

[Respuesta Correcta](#)

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