



Volumen 16, Número 5, Junio 2005

## Resúmenes SIIC

### ● MEDIDAS PARA UNA MAYOR ADHESION A LA PESQUISA DEL CANCER COLORRECTAL EN PACIENTES CON RIESGO HEREDITARIO

Amsterdam, Países Bajos

La reducción de la incomodidad que ocasiona la pesquisa de cáncer colorrectal y el envío de cartas para recordar que es oportuno efectuarla podrían mejorar la adhesión a este procedimiento.

**Gastroenterology** 128(2):280-287, Feb 2005

*Autores:*

Bleiker EMA, Menko FH, Taal BG y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Division of Psychosocial Research and Epidemiology, The Netherlands Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam; Países Bajos

*Título original:*

[Screening Behavior of Individuals at High Risk for Colorectal Cancer]

*Título en castellano:*

Estrategias para la Pesquisa en Individuos con Alto Riesgo de Cáncer Colorrectal

#### Introducción

Entre el 10 y 15% de todos los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) tienen antecedentes familiares de esta patología. El cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCHNP) o síndrome de Lynch es causa de aproximadamente el 1% al 6% de todos los casos de CCR. Hay otros pacientes que presentan mayor riesgo de CCR relacionado con antecedentes familiares que no reúnen los criterios diagnósticos del CCHNP. La patología se denomina cáncer colorrectal familiar (CCRF), y se presenta en aproximadamente el 10% de todos los casos de CCR.

Se ha constatado en individuos de alto riesgo que la colonoscopia periódica es efectiva para reducir la incidencia, morbilidad y mortalidad por CCR. Si bien se ha demostrado que la pesquisa del cáncer de colon es efectiva en estos pacientes, la adhesión a este procedimiento dista mucho de ser óptima. Los estudios al respecto entre los individuos de alto riesgo presentan varias limitaciones.

En realidad, señalan los autores, se trata de un pequeño número de estudios cuyos hallazgos son en cierto modo inconstantes. Las observaciones más constantes refieren la asociación negativa entre lo que los pacientes perciben como obstáculo para la investigación (por ejemplo, el dolor) y la sigmoideoscopia –el estudio que habitualmente se realiza–, y la asociación positiva entre el consejo profesional y la adhesión a éste.

Los autores llevaron a cabo este estudio para generar una información más completa, a partir de datos objetivos y del informe de los pacientes, sobre la adhesión a largo plazo a los programas de pesquisa recomendados. La población de estudio estuvo integrada por los individuos con riesgo incrementado de desarrollo de CCR. Los objetivos fueron: 1) investigar hasta qué punto los pacientes de alto riesgo cumplen con la pesquisa del colon aconsejada; y 2) identificar los factores significativamente relacionados con la adhesión al consejo.

#### Pacientes y métodos

*Muestra.* Estuvo compuesta por individuos que recibieron consejo de parte de genetistas clínicos en

un centro médico de cáncer familiar de Amsterdam debido al antecedente de cáncer colorrectal en la familia entre 1986 y 1998. Los pacientes en condiciones de participar fueron 178, provenientes de 70 familias. *Evaluación "objetiva" y adhesión comunicada por el paciente.* A partir de los datos objetivos los pacientes fueron considerados en dos categorías: 1) los que adhirieron, es decir aquellos que realizaron la pesquisa del cáncer de colon de acuerdo con lo aconsejado; 2) los que no adhirieron, aquellos que demoraron la pesquisa por más de 1 año por lo menos 1 vez, los que adhirieron sólo 1 vez, y los que nunca se sometieron a una pesquisa del colon en por lo menos 5 años. La adhesión comunicada por los pacientes se evaluó mediante preguntas sobre el consejo dado por el genetista y sobre el número y tipo de exámenes realizados (colonoscopia, sigmoideoscopia).

#### *Información sociodemográfica y psicológica.*

Se distribuyó un cuestionario que incluía información sobre la edad, sexo, estado civil, número y edad de los hijos y nivel de educación. Las preguntas se referían al riesgo percibido de desarrollar cáncer o una recurrencia; a los beneficios percibidos de una pesquisa del cáncer del colon (diagnóstico precoz o prevención del cáncer); a los obstáculos percibidos para someterse a esta pesquisa (estrés, incomodidad física); a la necesidad de un "motivo para la acción" (recibir una carta recordando que es oportuno realizar el estudio); a las experiencias con la pesquisa del cáncer de colon (nivel de estrés en la semana anterior al estudio, experiencias con la preparación previa, dolor, sentimientos de perturbación durante el procedimiento); a la ansiedad general; y al estrés relacionado específicamente con el cáncer.

Además, se solicitó a los participantes que relataran directamente las causas de su falta de adhesión; lo cual incluyó: falta de tiempo, incomodidad, miedo de que se detectara alguna patología maligna, ausencia de síntomas, convicción de que las probabilidades de detectar una patología eran muy bajas, y preocupaciones sobre el seguro de salud.

#### *Análisis estadístico.*

Se realizó para determinar objetivamente las diferencias entre las características sociodemográficas, clínicas y psicológicas entre quienes adhirieron y quienes no adhirieron a la pesquisa del cáncer de colon.

## **Resultados**

### *Respuesta*

De los 178 individuos seleccionados, 149 (84%) proporcionaron un cuestionario completo. La edad de los que respondieron era significativamente mayor en comparación con los que no respondieron. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de otras características sociodemográficas ni de las variables clínicas.

### *Características de la muestra*

El 61% de la muestra fue clasificado como CCHNP. El período medio de seguimiento fue de 5.8 años. El 21% había sido tratado previamente por un CCR o cáncer de endometrio, y el 25% tenía antecedentes de poliposis benigna. Al 94% de los evaluados se les había efectuado una colonoscopia.

### *Determinación objetiva de la adhesión*

El 72% de los 149 pacientes cuyos datos estaban disponibles había adherido completamente al consejo de pesquisa, en tanto que el 28% no había adherido. Los que habían adherido eran significativamente más jóvenes. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en lo referente a su percepción del riesgo de cáncer de colon. Sin embargo, quienes no habían adherido percibieron, significativamente, más obstáculos para realizar los exámenes. No hubo diferencias significativas en el nivel de ansiedad general o específicamente relacionada con el cáncer. También se demostró objetivamente que los que habían adherido habían comunicado un número significativamente mayor de pesquisas ya realizadas. En general, quienes no adhirieron tendían a considerar el procedimiento como más perturbador. El 72% había recibido un sedante en alguna oportunidad; de ellos, el 61% comunicó que esta medicación les había facilitado someterse a la colonoscopia.

Los autores estiman que los pacientes registrados en la *Netherlands Foundation for the Detection of Hereditary Tumours* podrían haber recibido en el momento indicado una carta u otro tipo de mensaje de sus médicos tratantes que les recordara que debían someterse a una pesquisa. En realidad, no fue posible confirmar si esto ocurrió; sólo el 15% de los pacientes inscriptos recordaba haber recibido una carta. Además, los autores refieren que la información objetiva reunida señala

que sólo el número de obstáculos percibidos para realizar la pesquisa mostró asociación significativa con la falta de adhesión.

#### *Adhesión comunicada por los pacientes*

El 16% de los participantes refirió que había cumplido con el procedimiento de pesquisa con menor frecuencia de lo indicado. Las razones para la falta de adhesión fueron la incomodidad durante el procedimiento, ausencia de síntomas físicos, falta de una carta que la recordara, temor a los resultados, trastornos emocionales y costos asociados con la pesquisa. Los análisis estadísticos indicaron que la perturbación durante el procedimiento y el tipo de pesquisa (sigmoideoscopia y colonoscopia, por separado o en combinación) se asociaron significativamente con la falta de adhesión en el análisis multivariable. Teniendo en cuenta los datos objetivos y subjetivos, se halló que el 80% de los pacientes que habían respondido había adherido al consejo de someterse a una pesquisa de cáncer de colon.

#### **Discusión**

Los índices de adhesión observados variaron entre un 72% (registros médicos) y 84% (comunicaciones personales). Todos los individuos habían recibido consejo a partir de evaluaciones genéticas solicitado por ellos mismos, lo cual explicaría los altos índices de adhesión. Solo un 3% de los participantes no había sido sometido nunca a una pesquisa durante el período de investigación. Sin embargo, aproximadamente el 25% había pospuesto la pesquisa por más de 1 año al menos 1 vez.

Una manera posible de incrementar los índices de adhesión, refieren los autores, es el envío de cartas para recordar a los pacientes que deben efectuar el procedimiento. Casi todos los que recordaban haber recibido una carta cumplieron oportunamente. Los obstáculos percibidos para la pesquisa de cáncer de colon estuvieron asociados significativamente con la falta objetiva de adhesión. Las razones dadas con mayor frecuencia fueron la naturaleza perturbadora del procedimiento y el miedo a que se detectara un tumor. Los autores señalan que posiblemente deba implementarse la sedación como parte rutinaria del procedimiento, o por lo menos ofrecer siempre esta opción a los pacientes; y que se debe comunicar cabalmente que la ausencia de síntomas o inquietudes no constituye una razón para posponer el procedimiento. Los datos objetivos se correspondieron con los subjetivos en un 80% de los casos. Este estudio presenta la desventaja de no identificar prospectivamente los factores predictivos de adhesión; sólo describe factores que están asociados significativamente con esta conducta.

Los hallazgos indican que entre los individuos de alto riesgo la falta de adhesión al consejo de pesquisa es baja; no obstante, los retrasos ocurren en 1 de cada 4 casos. Estas demoras podrían reducirse con el empleo rutinario de sedantes, mediante la disminución de la incomodidad ocasionada por el procedimiento, y por la indicación mediante una carta recordatoria de efectuarlo incluso en ausencia de síntomas. Cualquier incremento en los índices de adhesión, concluyen los autores, significará una disminución de la morbilidad y la mortalidad en esta población.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

Tradicionalmente, ¿cuál es la principal motivación de los pacientes con riesgo de cáncer de colon hereditario para adherir a los estudios de pesquisa?

- A. El consejo profesional.**
- B. La convicción de la efectividad del estudio.**
- C. El “pie para la acción” (cartas para recordar el estudio).**
- D. Ninguna es correcta.**

**[Respuesta Correcta](#)**

## ABORDAJE DEL PACIENTE CON CÁNCER DE COLON HEREDITARIO

Graz, Austria

Son muchos los casos de cáncer colorrectal hereditario que aún no se detectan correctamente; el diagnóstico del síndrome hereditario tiene gran importancia, dado que permite la detección precoz y la prevención de otras neoplasias relacionadas.

**European Journal of Gastroenterology & Hepatology** 17(3):317-322, Mar 2005

*Autores:*

Lackner C y Hoefler G

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Institute of Pathology, Medical University Graz, Graz, Austria

*Título original:*

[Critical Issues in the Identification and Management of Patients with Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer]

*Título en castellano:*

Aspectos Críticos en la Identificación y Tratamiento de Pacientes con Cáncer Colorrectal no Polipoide Hereditario

### **La historia natural de las neoplasias relacionadas con el cáncer colorrectal no polipoide hereditario justifica programas especiales de vigilancia**

Por lo general, la aparición de cáncer colorrectal (CCR) en un paciente joven obliga a pensar en una causa genética. Sin embargo, al respecto aún hay dudas acerca de los procedimientos diagnósticos, las consecuencias para el paciente y la familia y las medidas de vigilancia a seguir. El CCR es una de las principales causas de muerte en todo el mundo; aproximadamente el 20% de todos los casos de esta enfermedad implican riesgo familiar; en el 5% al 10% de los casos en forma mendeliana. Los defectos heredados en el sistema de reparación del ADN se manifiestan como cáncer colorrectal no polipoide hereditario (CCNPH) –causa del 3% al 4% de los casos de CCR–, esencialmente atribuible a las mutaciones hMLH1 o hMSH2 que se asocian con inestabilidad del microsatélite (IMS). La IMS afecta a los mismos genes descritos en la secuencia de adenoma-carcinoma de colon y también a otros genes de caracterización más reciente, los cuales están involucrados en la aparición de casos esporádicos de CCR. La pérdida de la función reparadora del ADN influye de modo directo en la carcinogénesis (porque estos genes tienen microsatélites en sus secuencias codificantes) o indirecto (dado que permite la acumulación de mutaciones). Por lo tanto, la progresión de adenoma a carcinoma se acelera en los casos de CCNPH; de esta manera, si bien la evolución en casos esporádicos ocurre en 8 a 10 años, en pacientes que tendrán CCNPH puede producirse en sólo 2 a 3 años. A su vez, puede ocurrir aparición más rápida de neoplasias en otras partes del organismo.

### **Identificación de pacientes y familias con síndrome de CCNPH**

Los criterios de Amsterdam pueden ser útiles para la identificación clínica de pacientes con síndrome de CCNPH. Estos criterios tienen el mayor poder predictivo en la detección de las mutaciones señaladas, pero sólo son apropiados para grandes familias. En 1996 se propusieron los criterios de Bethesda, posteriormente revisados en 2002.

#### *Criterios clínicos*

Cinco hallazgos clínicos deben alertar al médico sobre la posibilidad de CCNPH: aparición del cáncer a una edad promedio más temprana respecto de lo que ocurre en la población general; patrón particular de algunos cánceres primarios, con agrupación familiar, tales como cáncer de colon y endometrio; supervivencia distinta a la esperada para dicha neoplasia; características patológicas distintivas; e identificación de una mutación en la línea germinal en los miembros afectados de la familia.

#### *Criterios genéticos*

El rasgo particular de los tumores asociados con CCNPH es la IMS; los microsatélites son regiones genómicas ubicuas en las cuales una secuencia muy corta de ADN o un único nucleótido se repiten.

Durante la replicación del ADN ocurren mutaciones en algunos microsatélites debido a la falta de alineación de las subunidades; a consecuencia de ello se produce acortamiento o elongación, usualmente reparadas por proteínas específicas. Este fenómeno, sin embargo, no ocurre cuando hay defectos en estas proteínas de reparación. La mayoría de los microsatélites se presenta en regiones no codificantes del ADN; por lo tanto, los cambios ejercen escasa o ninguna modificación en las funciones de las proteínas.

Los criterios de Bethesda revisados pueden utilizarse para seleccionar los candidatos a análisis de IMS mediante un panel de 5 marcadores de microsatélite, según la recomendación del *National Cancer Institute*. Los casos de CCNPH muestran un elevado nivel de IMS, caracterizado por inestabilidad de al menos 2 de 5 *loci* de microsatélite.

Los resultados combinados de trabajos en pacientes no seleccionados con CCR mostraron que el 15.2% de las muestras de tumores son positivas para IMS. Sin embargo, el síndrome de CCNPH sólo es responsable del 3% al 4% de todos los CCR. La diferencia se explica por IMS en CCR esporádicos, esencialmente atribuible a hipermetilación de promotores con IMS de bajo grado. Por ello, es fundamental la búsqueda de las dos mutaciones en la línea germinal –hMLH1 y hMSH2– para la detección del síndrome de CCNPH asociado con nivel elevado de IMS. En el estudio genético se prefiere trabajar con muestras de sangre periférica como fuente de ADN germinal. El análisis aplica técnicas secuenciales.

### **Manejo del paciente con CCNPH**

La identificación eficiente de familias con síndrome de CCNPH se basa en información clínica exacta. La presencia de los criterios de Amsterdam se asocia con posibilidad del 40% al 60% de detección de mutaciones; mientras que los criterios de Bethesda originales se acompañan de probabilidad del 20% al 30%. Por su parte, la aparición de CCR en personas menores de 30 años, menores de 50 años, y en menores de 50 años con pruebas positivas para IMS, se asocia con una probabilidad del 28%, inferior al 1% y del 30%, respectivamente. El análisis de IMS tiene un papel esencial en la identificación y seguimiento de las neoplasias relacionadas con CCNPH.

### **Asesoramiento genético**

Uno de los principales beneficios del análisis genético es identificar miembros de la familia sin mutaciones, dado que los libera de ansiedad y de estudios futuros innecesarios. Cuando existe suficiente evidencia de que un sujeto podría estar afectado por el síndrome de CCNPH, el asesoramiento genético debe brindarse al paciente y a todos los miembros de la familia. El consentimiento informado debe contemplar aspectos relacionados con el procedimiento en sí mismo, con la comunicación de los resultados y con las consecuencias de éstos (posibles datos no concluyentes, estrés psicológico asociado, decisión de tratamiento, riesgos laborales y almacenamiento de las muestras, entre otras).

### **Programas especiales de vigilancia ¿Quiénes deberían ser incluidos?**

Existen recomendaciones específicas en diversos países; las cuales son consideradas esenciales en personas con cáncer asociado con mutaciones en uno de los genes relacionados con CCNPH; en individuos con estas mutaciones sin cáncer manifiesto (portadores); en sujetos con historia familiar que sugiere CCNPH (criterio II de Amsterdam positivo) y que no aceptan el estudio genético; y en individuos en los que por otros motivos no pueden realizarse las pruebas genéticas. También deben ser sometidos a programas de vigilancia las personas con cánceres positivos para IMS en quienes una mutación en la línea germinal no puede ser determinada.

### **Recomendaciones de vigilancia**

La eficacia de la vigilancia con colonoscopia cada 3 años ha sido demostrada en un estudio controlado de rastreo a 15 años para CCR en familias en riesgo de CCNPH. La incidencia de CCR se redujo en un 62% con el uso de colonoscopia y polipectomía; la mortalidad descendió casi 3 veces en sujetos sometidos al rastreo, en comparación con los individuos del grupo control. Aunque el intervalo óptimo entre los estudios aún no ha sido establecido, se estima adecuado realizar el procedimiento cada 1 a 2 años. Se considera que los portadores de la mutación de CCNPH en la línea germinal y los pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de CCNPH deberían efectuarse colonoscopia cada 1 a 2 años desde los 20 o 25 años o a la edad 10 años menor que el caso más joven de la familia, cualquiera sea el evento que ocurra antes. Dado que los pacientes con riesgo de CCNPH también tienen más riesgo de presentar neoplasias extracolónicas, el rastreo incluye ecografía abdominal y citología urinaria a intervalos anuales. Algunos expertos también sugieren la

realización de ecografía transvaginal desde los 25 a 35 años.

### **Cirugía preventiva**

Los portadores de genes CCNPH no sólo tienen riesgo de CCR del 80% a lo largo de su vida sino también riesgo de presentar CCR metacrónico. La vigilancia debe realizarse durante toda la vida. Esta situación es sumamente estresante para los pacientes y se asocia con complicaciones. Además, el cáncer de colon puede aparecer más rápido o surgir de adenomas pequeños o planos. Por tal motivo, la proctocolectomía o colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal son alternativas terapéuticas preventivas sugeridas para portadores de mutaciones en quienes se diagnosticó cáncer de colon y para portadores asintomáticos de alteraciones genéticas. Los trastornos ocasionados por las colonoscopias frecuentes deben considerarse paralelamente a la morbilidad a largo plazo que ocasiona la cirugía profiláctica. Además, cabe destacar que los pacientes sometidos a operación deben ser estudiados anualmente debido a la posibilidad de que aparezca cáncer rectal en el segmento remanente del recto. Asimismo, debido al mayor riesgo de presentar neoplasias en otros órganos, la vigilancia extracolónica debe continuar. Por el momento no se ha establecido la eficacia de la histerectomía abdominal total y extirpación bilateral de trompas y ovarios en la prevención del cáncer de ovario y endometrio en mujeres portadoras del gen de CCNPH.

### **Beneficios asociados con la vigilancia colonoscópica y la colectomía profiláctica**

La colonoscopia cada 3 años desde los 25 años y la proctocolectomía profiláctica se asocian con considerable aumento de la expectativa de vida (13.5 años y 15.6 años, respectivamente), en comparación con la falta de intervención. Sin embargo, el beneficio de la colectomía respecto de la vigilancia desciende o es mínimo cuando la realización de la cirugía es tardía, en el momento en que se diagnostica cáncer.

### **Preguntas aún sin respuesta. Perspectivas futuras**

Algunos estudios clínicos sobre prevención farmacológica en carcinogénesis de colon se basaron en poliposis adenomatosa familiar. En estas investigaciones, los antiinflamatorios no esteroides (inhibidores de la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2) y sulindac inhibieron la carcinogénesis al reducir el número y tamaño de los pólipos. Se ha observado que la exposición de células de cáncer de colon positivas para IMS a aspirina o sulindac se asocia con apoptosis por un mecanismo que no está relacionado con la función de la ciclooxigenasa, pero que todavía no se conoce con precisión. La detección y remoción de los adenomas es crucial si se desea evitar la aparición de cáncer. No obstante, señalan los autores, los adenomas pequeños o planos pueden no ser detectados. En este contexto, la sensibilidad de la colonoscopia puede aumentar con algunas nuevas técnicas aplicadas durante el examen del colon. Por último, la "colonoscopia virtual", un procedimiento recientemente introducido, y que emplea tomografía computarizada de alta resolución, si bien todavía requiere la misma preparación intestinal, no se acompaña de las complicaciones asociadas con la colonoscopia convencional; se trata de un procedimiento no invasivo y se ha observado que es clínicamente útil. Sin embargo, expone al paciente a radiación y requiere insuflación intestinal. En conclusión, los profesionales de atención primaria habitualmente no son conscientes de los problemas particulares inherentes a los pacientes con CCR hereditario. Es necesario destacar la importancia de la educación y asesorar adecuadamente a los pacientes acerca del estudio genético y de la vigilancia programada.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

¿Cuál de las siguientes alteraciones genéticas es característica del cáncer colorrectal no polipoide hereditario (CCNPH)?

- A. Inestabilidad del microsatélite.**
- B. Depende de la localización de la neoplasia.**
- C. Depende del sexo.**
- D. Depende de la edad de aparición del cáncer.**

**[Respuesta Correcta](#)**

---

## ANALIZAN ASPECTOS DE LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

Detroit, EE.UU.

Las intervenciones contra el tabaquismo producen los mayores efectos en la prevención primaria del cáncer de pulmón.

**Ethnicity & Disease** 15(Supl. 1):2-2, 2005

*Autores:*

Ruckdeschel JC

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Barbara Ann Karmanos Cancer Institute, Detroit, EE.UU.

*Título original:*

[The Problem of Cancer: Lung Cancer as a Paradigm]

*Título en castellano:*

El Problema del Cáncer. La Neoplasia de Pulmón como Paradigma

El cáncer es un problema común y asolador en todo el mundo. Está asociado con el envejecimiento y es mucho más frecuente en los países desarrollados (61% de los casos). Existen grandes diferencias respecto de los resultados terapéuticos entre países para ciertos tipos de neoplasias debido a que varían los tratamientos y su disponibilidad.

Por ejemplo, en EE.UU., la tasa de curación general asciende al 15%, mientras que en los países en desarrollo varía entre el 3% y el 10%. En Europa la tasa alcanza el 10%, con un valor del 6% para el Reino Unido. Estas diferencias son atribuibles a la distribución de los recursos sanitarios, dirigida por las necesidades de cada país (por ejemplo, control del cólera antes de centrarse en el cáncer). En algunos países desarrollados, las diferencias pueden deberse a prioridades erróneas en algunos sistemas de salud nacionalizados.

El cáncer de pulmón constituye una carga importante para EE.UU. ya que es la principal causa de muerte por neoplasia en hombres y mujeres, con 170 000 casos diagnosticados anualmente, equivalente a 460 nuevos casos diarios o a uno cada 3 minutos. El progreso en el control del cáncer pulmonar ha sido lento y progresivo. Las mutaciones genéticas son la base del desarrollo de neoplasias. La mayoría de las mutaciones son leves y actúan sobre la predisposición genética, por lo que su detección es difícil. La naturaleza acumulativa de las neoplasias es tal que se requieren de 20 a 30 años de exposición al tabaco para producir una célula maligna.

Existen métodos establecidos y experimentales para reducir la mortalidad asociada con el cáncer pulmonar. También se evalúan el empleo más apropiado de las terapias disponibles y nuevas estrategias para determinar su influencia en las tasas de supervivencia. El autor considera que dejar de fumar y las intervenciones antitabaco producen los mayores efectos en la prevención primaria del cáncer de pulmón en diferentes países.

## **MECANISMOS ETIOPATOGENICOS EN LA LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA**

Nueva York, EE.UU.

En esta reseña se analizan las características de los linfocitos B normales, de los linfocitos leucémicos, el curso clínico de la leucemia linfocítica crónica y se brinda una hipótesis unificadora sobre la aparición, proliferación y evolución de las células leucémicas.

New England Journal of Medicine 352(8):804-815, Feb 2005

*Autores:*

Chiorazzi N, Rai KR y Ferranini M

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Institute for Medical Research, North Shore-LIJ Health System; Departments of Medicine, North Shore University Hospital, Manhasset; New York University School of Medicine, Nueva York, EE.UU.

*Título original:*

[Chronic Lymphocytic Leukemia. Mechanisms of Disease]

*Título en castellano:*

Leucemia Linfocítica Crónica. Mecanismos de la Enfermedad

**Introducción** La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad clínicamente heterogénea que actualmente es vista como dos entidades relacionadas, cuyo origen se encuentra en los linfocitos B maduros estimulados por los antígenos, los cuales pueden diferir en la activación, maduración o subgrupo celular. La acumulación de células leucémicas se produce por medio de señales externas de supervivencia o a partir de la muerte por apoptosis sólo para repletarse por medio de la proliferación de las células precursoras. En esta reseña se analizan las características de los linfocitos B normales, de los linfocitos leucémicos, el curso clínico de la LLC y se brinda una hipótesis unificadora sobre la aparición, proliferación y evolución de las células leucémicas.

**Linfocitos B normales.** Origen de las células leucémicas Los linfocitos B maduran en la médula ósea y en el proceso se produce el reordenamiento de los segmentos genéticos que codifican las regiones variables (V) de las cadenas pesadas y livianas (H y L) de las inmunoglobulinas que servirán como receptores de los antígenos. Cuando se produce la unión de un antígeno de adecuada afinidad con el receptor, las células B entran en el centro germinal de los folículos linfoides, donde se dividen rápidamente y sus genes V sufren hipermutación somática. Este proceso introduce mutaciones en los segmentos genéticos VHDJH y VLJL reordenados que codifican para el sitio de unión del receptor. Mediante estas mutaciones, los receptores de las células B descendientes, denominadas centroцитos, adquieren nuevas propiedades. Los centroцитos con mayor afinidad de unión por los antígenos proliferan; mientras que aquellos sin capacidad de unión con los antígenos o con afinidad de unión por los autoantígenos son normalmente eliminados. La estimulación y selección usualmente requiere la colaboración de los linfocitos T y ocurre en los centros germinales, aunque puede producirse independientemente de las células T por fuera de los centros marginales, en las zonas marginales circundantes a los folículos linfoides, generalmente en respuesta a los carbohidratos de las bacterias encapsuladas o virus. Ambos procesos llevan a la aparición de células plasmáticas o células B de memoria (con experiencia antigénica). Junto con la activación de las células B, las proteínas de superficie como CD38 cambian. Estas modificaciones ayudan a los linfocitos B activados a interactuar con otras células y mediadores solubles y, de este modo, a aumentar el número o madurar a células plasmáticas productoras de anticuerpos. Las señales recibidas mediante los receptores de superficie de las células B se transfieren al núcleo por medio de una cascada de moléculas interactuantes cuyas estructuras se modifican temporariamente durante el proceso. Las enzimas involucradas en las fases iniciales de la cascada de señales comprenden Syk y Lyn, miembros de la familia Src de las tirosinaquinasas.

Es posible que las células B de la zona marginal sean los precursores de las células leucémicas con



mutaciones o sin ellas, debido a que sus receptores son estructuralmente similares a los de los anticuerpos que reaccionan con los autoantígenos y los carbohidratos de los agentes infecciosos. Alternativamente, las células leucémicas con mutaciones pueden originarse de los linfocitos B estimulados de modo dependiente de las células T que atraviesan el centro germinal. Otros precursores potenciales son las células B1, que comparten características con las células B de las zonas marginales, las células pre B inmaduras y las células B de transición que expresan receptores autorreactivos.

**LLC y biología de los linfocitos leucémicos** Las poblaciones monoclonales de las células B en la LLC expresan CD19, CD5 y CD23 y niveles reducidos de IgM, IgD y CD79b de membrana, un fenotipo de linfocitos B activados y maduros. Algunos pacientes con LLC sobreviven durante muchos años sin tratamiento; mientras que otros presentan un curso rápidamente mortal, a pesar de la terapia agresiva. Esta heterogeneidad refleja diferencias en el estado de mutación de los genes V, la expresión de CD38 y la proteína 70 asociada con la cadena Z (ZAP-70) y el perfil de expresión de los genes. Las personas con clones con ninguna o pocas mutaciones de los genes V o con muchas células B positivas para CD38 y ZAP-70 tienen un curso más agresivo y generalmente mortal; mientras que aquellas con clones mutados o pocas células B positivas para CD38 y ZAP-70 tienen un curso indolente. La presencia de mutaciones en los genes V y de pocas células positivas para CD38 no siempre se correlacionan. La proteína intracelular ZAP-70 transmite las señales de activación liberadas por los linfocitos T y las células asesinas naturales por medio de los receptores de superficie para la unión antigénica. Raramente está presente en las células B normales, pero sí se encontró en pacientes con LLC. El perfil de expresión genética indica que las células leucémicas sin mutaciones expresan más ARNm de ZAP-70 que aquellas con mutaciones.

**Biología de los linfocitos leucémicos y curso clínico de la LLC** En la LLC, las lesiones citogenéticas son raras en el clon leucémico al inicio de la patología, pero aparecen a medida que progresa la enfermedad. La más común es la deleción en 13q14.3, que se produce en más del 50% de los casos con el transcurso de la patología. Las alteraciones más ominosas son las deleciones en 11q22-23, 17p13 y 6q21. Si bien los genes que están involucrados en estas lesiones son desconocidos, es probable que el p53 esté implicado en la deleción en 17p13 y que el gen de la ataxia-telangiectasia mutado esté involucrado en la deleción en 11q22-23. Ambos genes regulan la apoptosis y confieren resistencia a la quimioterapia. Estas deleciones son relativamente frecuentes en los casos de LLC sin mutaciones con mal pronóstico.

Pruebas recientes sugieren que la estimulación antigénica junto con las interacciones con las células accesorias y las citoquinas, constituye un factor promotor que estimula la proliferación de las células leucémicas y les permite evitar la apoptosis. Estos efectos pueden diferir en los distintos subgrupos de la LLC, lo que lleva a la disparidad en los resultados clínicos individuales. Los receptores de las células B en la LLC con frecuencia son estructuralmente similares entre los pacientes, lo cual sugiere que los antígenos que se unen a estos receptores son parecidos e importantes para la patogénesis. Las semejanzas varían entre los grupos de personas. En algunos casos la similitud estructural de los receptores comprende el sitio de unión al antígeno codificado por la cadena H (genes VH, D y JH). En estos casos, los genes VH muestran patrones especiales de mutaciones y combinaciones preferenciales con los segmentos particulares D o JH que generan características distintivas del sitio de unión del antígeno. En otros casos, la similitud estructural de los receptores comprende todo el sitio de unión al antígeno codificado por ambas cadenas H y L (genes VH, D y JH, VL, y JL), por lo cual los receptores celulares entre los individuos son muy similares o virtualmente idénticos. Los antígenos promotores son desconocidos, pero es posible que virus latentes o bacterias comensales puedan activar repetidamente clones de células B particulares por medio de sus receptores. La LLC sería consecuencia, de manera directa o indirecta, de infecciones específicas y podría perpetuarse por éstas. Alternativamente, los antígenos ambientales o autoantígenos podrían provocar la expansión clonal. Las células de la LLC con frecuencia poseen receptores polirreactivos que pueden unirse a múltiples antígenos, lo cual permite la estimulación tanto por autoantígenos como por antígenos microbianos. Este mecanismo es plausible para la LLC sin mutaciones y para algunos casos con mutaciones y concuerda con la teoría de la autoinmunización en la LLC.

Para que la estimulación antigénica produzca expansión clonal, el receptor de la célula B debe propagar una señal eficiente al núcleo celular; las células leucémicas de los distintos subgrupos de LLC pueden diferir en esta capacidad. Una vez que se inicia la señal de transducción por el receptor, las células ingresan en el ciclo celular o mueren.

Los linfocitos B de los pacientes con LLC con marcadores pronósticos desfavorables (genes V sin mutaciones, ZAP-70+ y CD38+) son estimulados por la unión de autoantígenos a sus receptores. La unión antigénica a la IgM de superficie de las células B puede transducir una señal que cause o evite la apoptosis; mientras que la unión a la IgD de superficie evita la apoptosis. Los linfocitos B de los pacientes con LLC con marcadores pronósticos favorables (genes V mutados, ZAP-70- y CD38-) tienen menor posibilidad de desencadenar apoptosis, supervivencia o proliferación debido a su incapacidad para unirse a los antígenos debido a los cambios en la forma del sitio receptor por las mutaciones de los genes V (ignorancia clonal) o por señales defectuosas transmitidas por los receptores. Esta ausencia para la estimulación del receptor puede ser un factor asociado con una forma menos agresiva de la enfermedad. Las señales provenientes del microambiente, transmitidas por el contacto celular directo o por factores solubles, lo cual puede ocurrir o no concomitantemente con la unión al receptor de los linfocitos B, probablemente promueven la proliferación de las células leucémicas. Las interacciones con las células estromales o las células nurse-like o las interacciones entre CD38 y su ligando natural y CD31 rescatan a las células leucémicas de la apoptosis in vitro y probablemente también in vivo. Además, la activación de los linfocitos T o de otras células que expresan el ligando CD40, las citoquinas tales como interleuquina 4 y factor de crecimiento endotelial vascular y las quimioquinas como SDF-1 promueven la expansión de los clones leucémicos. Estas señales inclinan el equilibrio entre las señales antiapoptóticas y proapoptóticas a favor de la supervivencia celular. Hay un aumento de los genes antiapoptóticos BCL2, survivina y MCL1 en las células leucémicas. La emergencia de variantes clonales nuevas, agresivas que pueden empeorar la enfermedad requiere la proliferación del clon leucémico. Hay una asociación entre las tasas rápidas de división celular de las células leucémicas y la progresión de la enfermedad.

**Hipótesis unificadora** Las señales estimuladoras y para el crecimiento provenientes del ambiente de las células leucémicas les permiten evitar la apoptosis y proliferar. Estas señales son transmitidas por el receptor de las células B, los receptores para las citoquinas o quimioquinas y otros ligandos y el contacto directo con las células estromales y accesorias. Los mayores efectos sobre el crecimiento mediados por el receptor de las células B parecen producirse en los casos en los cuales el receptor se une a los autoantígenos y mantiene la capacidad para transmitir señales estimuladoras al núcleo celular (aquellas sin mutaciones y, en menor grado, las células B con mutaciones). Este modelo excluye un defecto apoptótico intrínseco en todos los miembros del clon leucémico. En los clones destinados a transformarse en células leucémicas sin mutaciones, las interacciones repetitivas entre los antígenos y los receptores polirreactivos de las células B de los clones seleccionados inicialmente, promueven el crecimiento clonal que persiste debido a la ausencia de mutaciones en los genes V. En cambio, en los clones destinados a transformarse en células leucémicas con mutaciones, las mutaciones en los genes V pueden abolir la polirreactividad de los receptores de las células B y, por ende, alterar su capacidad para unirse al antígeno original o autoantígeno (ignorancia clonal). Las mutaciones adicionales del ADN provocan que las células crucen el límite de la normalidad a la leucemia. Las diferencias en las señales recibidas por medio de los receptores de las células B y otros receptores determinan la extensión de la expansión clonal. Los linfocitos B que ya no tienen capacidad de unirse al antígeno no cruzarían este límite. Este ciclo continuado lleva a otros cambios genéticos (deleciones 13q, 11q, 17p o duplicación del cromosoma 12) que determinan el curso de la enfermedad. Estos cambios se producirían más frecuentemente en pacientes con LLC sin mutaciones.

Esta hipótesis implica que las expansiones clonales pueden detectarse en personas sanas. Estudios recientes sugieren que en la sangre de aproximadamente el 3.5% de los individuos libres de enfermedad y en un mayor porcentaje de los parientes de primer grado de los pacientes con LLC existe un pequeño número de células B clonales con características de las células leucémicas.

**Consecuencias clínicas** Los sistemas de estadificación de la extensión de la LLC actualmente en uso, elaborados por Rai y col., y Binet y col., permiten a los médicos decidir el comienzo del tratamiento, pero no predicen el curso clínico de la enfermedad en los pacientes con LLC en estadios tempranos. De este modo, los profesionales deben posponer las medidas terapéuticas hasta que los pacientes alcancen los estadios de Rai o Binet. Las características moleculares y celulares descritas podrían distinguir a las personas que tendrán un curso clínico más favorable o desfavorable, independientemente de los estadios de Rai o Binet.

La determinación de las mutaciones del gen V no está disponible para su uso de rutina, pero la medición de ZAP-70 es más accesible y podría ser un indicador pronóstico más confiable. Los

nuevos marcadores pronósticos podrían cambiar el enfoque terapéutico de conducta expectante hasta que la enfermedad avance. Sobre la base de esta información, el comienzo precoz de los tratamientos estaría justificado en aquellos grupos de pacientes con marcadores de mal pronóstico. Sin embargo, antes de proponer un cambio en las guías terapéuticas, deben realizarse ensayos clínicos prospectivos amplios que evalúen el empleo de intervención temprana en los pacientes con factores de mal pronóstico. Además, las investigaciones moleculares y celulares permitirán la elaboración de nuevos objetivos terapéuticos tales como la inhibición de las vías de señales de los receptores de las células B, especialmente ZAP-70.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué características tienen los clones de los linfocitos B de los pacientes con leucemia linfocítica crónica con un curso agresivo y generalmente mortal?

- A. Ausencia de mutaciones en los genes que codifican las regiones variables (V) de las cadenas livianas y pesadas de las inmunoglobulinas, ZAP-70+ y CD38+.**
- B. Mutaciones de los genes V, ZAP-70- y CD38-.**
- C. Mutaciones de los genes V, ZAP-70+ y CD38+.**
- D. Ausencia de mutaciones de los genes V, ZAP-70- y CD38-.**

[Respuesta Correcta](#)

---

## FUNCION ERECTIL LUEGO DE LA PROSTATECTOMIA RADICAL

Valencia, España

Los autores señalan que el mejor momento para iniciar el tratamiento de la disfunción eréctil con sildenafil en pacientes prostatectomizados es al año de realizada la cirugía; el papel del urólogo es fundamental en el período de rehabilitación.

**Actas Urológicas Españolas** 28(8):567-574, Sep 2004

*Autores:*

Rubio Briones J, Iborra J, Dumont Martínez R y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

*Título original:*

[Tratamiento de la Disfunción Eréctil tras Prostatectomía Radical con Sildenafil en un Grupo no Seleccionado de Pacientes]

*Título en castellano:*

Tratamiento de la Disfunción Eréctil tras la Prostatectomía Radical con Sildenafil en un Grupo no Seleccionado de Pacientes

Se han publicado resultados contrapuestos acerca de la importancia de la función eréctil en la calidad de vida de los pacientes tras la prostatectomía radical. El sildenafil, una de las drogas más utilizadas en el tratamiento de la disfunción eréctil (DE), presenta una eficacia del 43% al 80% en el tratamiento de la DE por prostatectomía radical. La experiencia diaria con estos pacientes muestra lo irregular que es la respuesta a este fármaco; y son pocos los estudios efectuados sobre el tiempo de administración, dosificación y seguimiento de su uso luego de la prostatectomía radical. El principal objetivo del presente estudio fue establecer para estos pacientes en qué momento está indicado el uso de sildenafil y conocer, además, los factores pronósticos que pudieran influir en la respuesta al agente.

### Material y métodos

Los autores adoptaron la definición de impotencia del *National Institutes of Health Consensus on Erectile Dysfunction*, la cual refiere que se trata de la imposibilidad de alcanzar y mantener una

erección peneana suficiente para permitir una relación sexual satisfactoria. Fueron seleccionados los pacientes operados en la institución a la que pertenecen los autores (Instituto Valenciano de Oncología) entre 1998 y 2000 que estaban dispuestos a responder cuestionarios sobre DE. Los pacientes que recibieron tanto tratamiento neoadyuvante como adyuvante no fueron incluidos en el estudio.

Se utilizó el cuestionario *International Index of Erectile Dysfunction* (IIE

F) con algunas modificaciones, por su sensibilidad y especificidad para valorar la función eréctil. Los ítem analizados fueron los siguientes: función eréctil, función orgásmica, deseo sexual y satisfacción con el coito. Los pacientes respondieron el cuestionario antes de la prostatectomía radical. Si deseaban tratamiento para la DE y no había contraindicaciones se les ofrecía la administración precoz de inyecciones intracavernosas de prostaglandina E1. En el tercer y sexto mes posoperatorio se ofreció a los pacientes la primera prueba posoperatoria con sildenafil, siempre que no existiesen contraindicaciones y que el paciente no hubiese requerido tratamiento hormonal por progresión de la enfermedad, independientemente de la respuesta a las inyecciones intracavernosas. El sildenafil fue indicado en 4 tomas de 100 mg cada una en un mes.

La respuesta fue valorada de modo subjetivo (sin cuestionario) por el mismo urólogo, quien la clasificó como "respuesta completa", en caso de que el paciente presentara potencia suficiente para mantener una relación satisfactoria según su criterio; "respuesta parcial", en caso de que el paciente presentara tumescencia peneana insuficiente para mantener una relación sexual; o "sin respuesta". El paciente recibió nuevamente el cuestionario sólo en el primer caso, para la objetivación y cuantificación de la respuesta. En los casos de respuesta parcial o sin respuesta se ofreció a los pacientes una segunda prueba terapéutica al año postratamiento, y una tercera prueba entre los 18 y 24 meses posteriores a la cirugía. En caso de respuesta completa se probó reducir la dosis a 50 mg a los 3 meses, para intentar reducirla a 25 mg a los 6 meses y probar el abandono de la medicación a los 9-12 meses de haberse obtenido respuesta completa con la dosificación decreciente.

## Resultados

En el período escogido fueron operados 179 pacientes. La media de edad de éstos era de  $62.8 \pm 6.1$ , y el seguimiento medio fue de 31.7 meses. De este grupo, 162 presentaban potencia sexual normal antes de la prostatectomía radical y sólo el 62% de ellos mostró interés en la recuperación de la función eréctil tras la cirugía. Por último, el grupo de estudio constó de 90 pacientes, dado que 7 de ellos presentaban contraindicaciones para recibir sildenafil, en 7 casos fue necesario continuar el tratamiento con hormonoterapia adyuvante, y otros 7 pacientes decidieron no tomar el sildenafil por cuestiones de costos o por temor a su uso.

En total, 45 pacientes (50%) no respondieron al sildenafil, 18 (20%) sólo alcanzaron respuesta parcial y 27 (30%) consiguieron respuesta completa. La respuesta completa a los 18-24 meses se observó en 16 pacientes, a los 12 meses en 10 pacientes, y a los 6 meses en 1. Los que presentaron respuesta completa fueron seguidos durante una media de 32 meses; 8 de ellos abandonaron el sildenafil por completo y siguieron manteniendo su función sexual; en 7 la dosis fue reducida a 50 mg; 11 necesitaron 100 mg para seguir manteniendo relaciones sexuales; y 1 tuvo que abandonar el tratamiento por aparición de cardiopatía.

De los 162 pacientes operados con potencia sexual normal, 5 la recuperaron sin medicación, en un tiempo medio de 20 meses de seguimiento. La suma de estos 5 pacientes a los 27 que presentaron respuesta completa al sildenafil, con exclusión de aquellos que requirieron tratamiento adyuvante, arrojó una tasa de recuperación de la potencia sexual del 20.6% tras la prostatectomía radical.

Se observó una relación inversamente proporcional entre el uso de prostaglandina E1 en algún momento del estudio y la respuesta completa al sildenafil, dado que 22 de los 27 que respondieron nunca utilizaron prostaglandina E1. En este grupo no seleccionado de pacientes se preservaron las bandeletas (o haces) neurovasculares en 14 pacientes (12.6%), en 8 de ellos fue bilateral y en 6 unilateral. No se observaron diferencias en el número de respuestas completas en los distintos grupos de edad. En el análisis multivariado, la constatación de tumescencia espontánea fue el único factor pronóstico relacionado con la posibilidad de respuesta completa, con mayor poder estadístico que la preservación de bandeletas neurovasculares y la respuesta previa al sildenafil. Cabe destacar que de los 34 pacientes en los que no se preservaron las bandeletas neurovasculares y que presentaron en algún momento tumescencia peneana espontánea, el 50% presentó respuesta completa a la administración de 100 mg de sildenafil.

## Discusión

El cuestionario IIEF resultó un excelente instrumento diagnóstico para medir la función eréctil; los

autores realizaron algunas modificaciones a este cuestionario, dado que originariamente había sido diseñado para pacientes no prostatectomizados. En la literatura se recomienda la prevención de la disfunción eréctil tras prostatectomía radical con el uso de prostaglandina E1 o de dispositivos de vacío para tratar de conservar la elasticidad del tejido y preservar su oxigenación.

En el presente estudio se ofreció la primera opción, aunque no se pueden sacar conclusiones sobre su utilidad debido al escaso número de pacientes que la utilizaron. Sin embargo, cabe mencionar el efecto psicológico positivo que produce en los pacientes esta medida precoz para la recuperación de su función eréctil.

La inesperada relación inversa entre el uso de las inyecciones intracavernosas de prostaglandina E1 y la respuesta completa al sildenafil podría explicarse por la fibrosis que puedan inducir, pero probablemente se debió a que muchos de los que no respondieron en la primera prueba terapéutica con sildenafil y que obtuvieron buena respuesta a las inyecciones no vuelven a utilizar sildenafil.

Los autores consideran que las bandeletas neurovasculares constituyen un factor importante en la recuperación de la potencia, aunque subrayan la importancia de la presencia de tumescencia espontánea, incluso sin preservación de las bandeletas neurovasculares, como un factor pronóstico favorable.

Los resultados de este trabajo coinciden con publicaciones previas en lo que se refiere a la falta de eficacia del sildenafil en los primeros 9 meses después de la prostatectomía radical. Al ser excluidos los pacientes que realizaron la primera prueba terapéutica y el único que presentó respuesta en ese período, se observó que un 34.2% de los pacientes que utilizaron sildenafil respondieron completamente a su administración tras 1 año de seguimiento, el 38.5% respondieron al año de la prostatectomía y el 61.5%, a los 18-24 meses después de la cirugía. La posibilidad de que un paciente que siga este protocolo recupere la erección espontánea es del 12%, en tanto que la posibilidad por recuperación asistida es del 40% (20% con sildenafil y 20% con prostaglandina E1). Ante las dificultades para el estudio y tratamiento de la DE que se observan en España, el nivel de compromiso del urólogo en la recuperación de la función eréctil es muy importante, dado que es necesario explicar a los pacientes el manejo adecuado de este tipo de tratamientos.

### Conclusiones

Los autores destacan la importancia del urólogo en la recuperación de la disfunción eréctil antes y después de la prostatectomía radical. En los casos en que sea posible, consideran de suma importancia la conservación de las bandeletas neurovasculares. Si no es posible conservarlas, recomiendan la implementación de un protocolo de rehabilitación con inyecciones intracavernosas durante el primer año y utilizar 100 mg de sildenafil a partir de ese momento; se esperan mejores resultados en pacientes que presentan tumescencia previa.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál resultó ser el factor pronóstico relacionado con la posibilidad de respuesta completa que tuvo mayor poder estadístico?

- A. La constatación de tumescencia espontánea.**
- B. La preservación de las bandeletas neurovasculares.**
- C. La respuesta previa al sildenafil.**
- D. El antecedente de enfermedad limitada a la glándula.**

[Respuesta Correcta](#)