



Volumen 16, Número 6, Noviembre 2005

## Resúmenes SIIC

### ● BENEFICIOS DE LA ERITROPOYETINA EN LA ANEMIA ASOCIADA AL CÁNCER

Colonia, Alemania

Los hallazgos de esta revisión muestran que el tratamiento con eritropoyetina en pacientes con anemia asociada con cáncer disminuye la necesidad de transfusiones sanguíneas e induce mayor respuesta hematológica.

**Journal of the National Cancer Institute** 97(7):489-498, Abr 2005

*Autores:*

Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G y colaboradores

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

Department of Internal Medicine, University of Cologne, Colonia, Alemania

*Título original:*

[Recombinant Human Erythropoietin and Overall Survival in Cancer Patients: Results of a Comprehensive Meta-Analysis]

*Título en castellano:*

Eritropoyetina Recombinante Humana y Supervivencia en Pacientes con Cáncer: Resultados de un Exhaustivo Metaanálisis

#### Introducción

La anemia es una complicación de alta prevalencia en los pacientes con cáncer y difiere en sus características según el tipo de neoplasia que éste presente y el tratamiento citostático que reciba. Se cree que el tratamiento de la anemia asociada con el cáncer aliviaría los síntomas, mejoraría la calidad de vida de los pacientes y la respuesta al tratamiento para lograr una mayor supervivencia. Los resultados de los estudios realizados que evaluaron esta hipótesis son contradictorios. Históricamente, el tratamiento de elección para la anemia grave, con hemoglobina menor de 8 g/dl, ha sido la transfusión de sangre. Aunque es la forma más rápida de aliviar los síntomas asociados con la anemia existen riesgos asociados a corto y largo plazo, como la transmisión de enfermedades infecciosas y las reacciones inmunológicas. Existen dos formas de eritropoyetina recombinante humana analizadas en estudios clínicos aleatorizados. Los autores revisan los trabajos que evaluaron el tratamiento con eritropoyetina y la respuesta hematológica consecuente, la necesidad de realizar transfusiones sanguíneas, la presencia de efectos adversos y la supervivencia en general.

#### Métodos

*Búsqueda bibliográfica.*

Se efectuó la búsqueda de trabajos en el registro de estudios controlados Cochrane, en Medline, EMBASE y en las bases de datos de la Internet de estudios en realización. Se buscaron artículos publicados entre enero de 1985 y diciembre de 2001.

*Criterios de inclusión.*

Se incluyeron sólo los estudios controlados y aleatorizados llevados a cabo en pacientes de todas las edades con diagnóstico clínico o histológico de neoplasia independientemente del tipo o estadio de la enfermedad y del tratamiento recibido. La eritropoyetina (epoetina alfa o beta) debía administrarse por vía subcutánea o intravenosa en dosis de al menos 300 U/kg por semana durante un mínimo de 4 semanas. El grupo control debía recibir idéntico tratamiento antineoplásico y de apoyo.

Se excluyeron los estudios sin finalizar, los estudios cruzados, los que no eran aleatorizados y

aquellos con 10 o menos participantes por rama del estudio.

*Selección de estudios, evaluación de calidad y extracción de datos.* Se evaluó la calidad del estudio en el análisis de los procesos de aleatorización, la asignación de tratamientos, el papel de los médicos participantes, la documentación de abandono y el análisis de intención a tratar. Además, se definió a la respuesta hematológica como un aumento de la hemoglobina de 2 g/dl o más, o un aumento del hematócrito del 6% o más que no estuvieran relacionados con una transfusión sanguínea.

*Análisis de datos y método estadístico.*

Se calculó el riesgo relativo para medir la efectividad del tratamiento. El número necesario de pacientes a tratar para evaluar la supervivencia se calculó a partir de los datos de estudios con información disponible en intervalos de tiempo elegidos arbitrariamente. Las causas potenciales de heterogeneidad se evaluaron mediante la realización de análisis de sensibilidad por valoración de los efectos de los niveles de hemoglobina al comienzo del estudio, el tipo de tumor, el tratamiento antineoplásico indicado, la duración y la calidad del estudio, la fuente de la información utilizada y la influencia de un único estudio grande en la efectividad del tratamiento con eritropoyetina.

## **Resultados**

*Descripción de los estudios*

De un total de 1 592 estudios evaluados se seleccionaron 27 aleatorizados y controlados con 3 287 pacientes incluidos en el análisis. Trece estudios incluyeron pacientes con tumores sólidos, 6 incluyeron pacientes con neoplasias hematológicas, 2 a pacientes con síndromes mielodisplásicos y 6 evaluaron pacientes con neoplasias variadas. Todos los estudios compararon la eficacia del tratamiento con eritropoyetina que se inició al comienzo del estudio (con la indicación de transfusiones en caso necesario) en un grupo de pacientes en comparación con otro grupo que no recibió la eritropoyetina y sí transfusiones en caso de ser necesarias. En la mayoría de los estudios, la eficacia de la eritropoyetina se midió con respecto a la respuesta hematológica, la necesidad de transfusiones y los efectos adversos presentados.

También se evaluó la calidad de vida. Al comienzo, los trabajos se dividieron según el valor medio de hemoglobina en estudios de intervención (hemoglobina < 10 g/dl en 16 estudios y hemoglobina 10-12 g/dl en 5 estudios), por un lado, y estudios de prevención (hemoglobina > 12 g/dl en 5 estudios), por el otro. La duración del tratamiento varió entre 6 y más de 20 semanas.

*Calidad del estudio*

Catorce de los estudios fueron realizados con grupo placebo-control, la mayoría incluyó el cálculo de intención a tratar, 22 estudios se publicaron en su versión extensa y 5 como resúmenes. Se utilizaron datos no publicados en 19 de los 27 estudios, que representó el 89% de los pacientes.

*Pacientes que recibieron transfusiones de glóbulos rojos*

Los pacientes tratados con eritropoyetina presentaron un riesgo menor al 33% de recibir una transfusión que los pacientes no tratados. Los resultados del metaanálisis de regresión mostraron que el efecto del tratamiento en los pacientes con neoplasias hematológicas y síndrome mielodisplásico fue similar, pero mejor en los pacientes que presentaban tumores sólidos. De los análisis realizados se concluyó que la efectividad absoluta del tratamiento con eritropoyetina depende del riesgo de base que presente el paciente de recibir una transfusión.

*Unidades de glóbulo rojos transfundidas*

Se encontró un beneficio estadísticamente significativo en los pacientes tratados con eritropoyetina. En promedio, estos pacientes recibieron 1 unidad de sangre menos que el grupo control, que recibió un promedio de 3.57 unidades.

*Respuesta hematológica*

Esta respuesta se observó en 690 de 1 338 pacientes en el grupo que recibió eritropoyetina (mediana = 48%, con un rango entre 9% y 70%), en comparación con el grupo control con 142 pacientes de 1 009 (mediana = 11%, con un rango entre 0% y 27%). El riesgo relativo para la respuesta hematológica en el grupo que recibió eritropoyetina *versus* el grupo control fue de 3.60.

*Efectos adversos*

Basándose en 1 738 pacientes de 12 estudios se observaron eventos tromboembólicos, como ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio en 43 de 1 019

pacientes del grupo que recibió eritropoyetina (4%), y en 14 de 719 pacientes del grupo control (2%). El riesgo relativo aumentó en un 58% en los pacientes tratados, pero este aumento no fue estadísticamente significativo. Los datos sobre hipertensión se informaron en 1 656 pacientes de 12 estudios. El riesgo relativo de presentar hipertensión fue un 19% mayor en los pacientes tratados, pero este aumento tampoco resultó estadísticamente significativo. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en otros efectos adversos analizados, como hemorragia, trombocitopenia y exantema.

### *Supervivencia*

En promedio, el tiempo medio de observación de los estudios incluidos en el análisis fue de 84 días (con un rango que varió entre 42 días y 7.17 años). A pesar de que los estudios eran clínicamente heterogéneos, no se observaron diferencias estadísticas significativas entre ellos. La probabilidad de supervivencia en el grupo control varió entre 0.82 a 1 a los 60 días de comenzado el tratamiento y de 0.73 a 100 luego de 150 días.

Para realizar el cálculo de la cantidad de pacientes a tratar se tomaron las probabilidades de supervivencia de 0.9 y 0.8 para los 60 y 150 días, respectivamente. Se calculó que el tratamiento con eritropoyetina de 29 pacientes prevendría 1 muerte dentro de los 150 días de iniciado el tratamiento.

### **Discusión**

Los hallazgos principales de la presente revisión señalan que los pacientes con cáncer tratados con eritropoyetina tienen menor necesidad de recibir transfusiones de glóbulos rojos y mayor respuesta hematológica en comparación con los pacientes no tratados. Según los autores, existen evidencias concluyentes que lo demuestran. Entre los pacientes con un 50% de riesgo de recibir transfusión de sangre, sería necesario tratar a 6 con eritropoyetina para prevenir que un paciente reciba una transfusión de sangre. Además, el tratamiento sería más efectivo en los pacientes con tumores sólidos que en pacientes con neoplasias hematológicas o síndromes mielodisplásicos. No se encontraron evidencias de que los niveles de hemoglobina al comienzo del tratamiento tuvieran influencia en su respuesta. En general, los estudios analizados presentaron buena calidad metodológica. No existe certeza suficiente para concluir que el tratamiento con eritropoyetina aumente el riesgo de hipertensión o de eventos tromboembólicos.

Este metaanálisis presentó evidencia sugestiva, pero no concluyente, la cual sugiere que el tratamiento con eritropoyetina mejora la supervivencia de los pacientes. Ninguno de los estudios analizados se diseñó o tiene poder estadístico suficiente como para determinar si la eritropoyetina mejora la supervivencia general. A partir de los datos disponibles y del poco tiempo relativo de seguimiento los autores estimaron que sería necesario tratar 55 pacientes durante 60 días para evitar una muerte. Con un período de seguimiento de 150 días, la cantidad estimada de pacientes a tratar sería de 29. Sin embargo, los intervalos de confianza de estas estimaciones son amplios, lo que indica su escasa precisión.

Los resultados de este estudio referentes a la supervivencia de los pacientes difieren de dos estudios recientemente publicados, donde los pacientes tratados con eritropoyetina presentaron peores índices de supervivencia que aquellos no tratados. También se observó un aumento de la incidencia de eventos tromboembólicos. La diferencia más importante con uno de estos estudios es que los niveles de hemoglobina alcanzados en el primero fueron mucho mayores que los observados en este metaanálisis, lo que pudo haber contribuido al mayor número de eventos tromboembólicos. Debido a que los pacientes que recibieron eritropoyetina presentaron peores índices de supervivencia que los no tratados surgen, además, consideraciones fisiopatológicas. Los informes de estudios preclínicos advierten que las células de los tumores mamarios presentan altos niveles de eritropoyetina y de receptores para eritropoyetina. También las altas concentraciones de hemoglobina podrían reducir el aporte de oxígeno al tumor por el aumento de viscosidad o por tromboembolismo dentro del tumor, disminuyendo así la respuesta del tumor al tratamiento. Estos estudios no se incluyeron en la revisión porque fueron publicados luego del cierre de la investigación. Otros 6 estudios se publicaron desde ese momento y en ellos tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los grupos de pacientes tratados con eritropoyetina y los no tratados.

Dado que la evidencia actualmente disponible no es determinante, los autores concluyen señalando que la eritropoyetina no debería utilizarse para aumentar la supervivencia de los pacientes fuera del contexto de los estudios clínicos. Podría emplearse en forma rutinaria para aumentar los niveles de hemoglobina y disminuir la necesidad de transfusiones en pacientes con niveles descendentes de ésta que alcanzan los 10 g/dl.

En estos casos, concluyen los expertos, debería realizarse un seguimiento para detectar efectos adversos como hipertensión y complicaciones tromboembólicas.

## Autoevaluación de Lectura

---

**En relación con la anemia observada en los pacientes portadores de neoplasias, marque la opción correcta:**

- A. La anemia no es una comorbilidad frecuentemente asociada al cáncer.**
- B. Está demostrado que el tratamiento de la anemia asociada al cáncer con eritropoyetina es altamente eficaz para aumentar la supervivencia de los pacientes.**
- C. El tratamiento histórico de la anemia grave es la administración de eritropoyetina.**
- D. La anemia es una complicación de alta prevalencia en los pacientes con cáncer y difiere en sus características según el tipo de neoplasia que presente el paciente y el tratamiento citostático que reciba.**

### Respuesta Correcta

---

## ● BENEFICIOS DE LA BIOPSIA "4 X 4" EN LA PESQUISA DEL CANCER PROSTATICO

Buenos Aires, Argentina

En los casos de tacto rectal negativo y antígeno prostático específico elevado, esta estrategia de biopsia es superior al sextante y otros esquemas.

**Revista Argentina de Urología 70(1):42-60, 2005**

*Autores:*

Borghi M, Becher E, Montes de Oca L y colaboradores

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

Centro de Diagnóstico Urológico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

*Título original:*

[Evolución de Diferentes Estrategias de Biopsia Prostática en Pacientes con Tacto Rectal no Sospechoso y Antígeno Prostático Específico (PSA) Elevado: Propuesta de un Nuevo Esquema "4 x 4"]

*Título en castellano:*

Evolución de Diferentes Estrategias de Biopsia Prostática en Pacientes con Tacto Rectal no Sospechoso y Antígeno Prostático Específico (PSA) Elevado: Propuesta de un Nuevo Esquema "4 x 4"

### **Introducción**

Librado a su evolución, el cáncer de próstata (CaP) es diagnosticado en estadios avanzados: 30% a 50% con metástasis óseas y 15% a 30% con invasión ganglionar. La supervivencia promedio en los pacientes con metástasis es de 24 a 30 meses.

Debido a la limitada oportunidad de curación que ofrece el CaP por su propia historia natural, es necesario que los pacientes sean diagnosticados en un estadio temprano con el objeto de lograr mayor supervivencia. Esto significa diagnosticar pacientes con tacto rectal negativo (TRN) y niveles de antígeno prostático específico (PSA sigla en inglés) lo más bajos posible.

La biopsia directa mediante ecografía transrectal de próstata fue el primer avance ultrasonográfico. Esta técnica puede diagnosticar 57% de CaP en pacientes cuya primera biopsia, a ciegas, con guía digital, había sido negativa. Posteriormente, Hodge diseñó un esquema que espaciaba las muestras en base, medio y pico, bilateral (sextantes), con el objeto de hallar CaP no visibles y mejorar la detección. Subsecuentemente, se mejoraron los resultados del sextante por la lateralización de las

tomas, que lograba más tejido de la zona periférica. Sin embargo, aún se omitía un importante porcentaje de CaP en la primera biopsia, sobre todo de los tumores confinados al órgano. Era necesario entonces aumentar la positividad de la primera biopsia, tanto en pacientes con TRN como tracto rectal sospechoso. El número y ubicación de las tomas todavía está en discusión. En el centro en que se desempeñan, los autores comenzaron, en 1990, a realizar las primeras ecografías transrectales y biopsias ecodirigidas. Con la experiencia fueron aprendiendo y cambiando el esquema de biopsia en la búsqueda de un mayor índice de detección, sobre todo en pacientes con TRN para CaP. En este artículo, presentan su experiencia con los distintos esquemas de biopsia en pacientes con TRN y PSA elevado. Finalmente, muestran y evalúan un nuevo esquema de 16 tomas por paciente.

### **Material y métodos**

Entre octubre de 1991 y febrero de 2003 se realizaron 3 012 ecografías transrectales con biopsia ecodirigida en pacientes que consultaron espontáneamente o fueron derivados por sospecha de CaP por TR, PSA elevado, o ambos. A partir de 1996, se tomaron muestras de biopsia 2 022 pacientes. De ellos, 1 348 tenían TRN y PSA elevado. El tacto rectal fue realizado inmediatamente antes de la exploración ultrasonográfica y clasificado como sospechoso o TRN. También se cuantificó el PSA, con un valor de corte de 4 ng/ml. La densidad del PSA es la relación entre el PSA y el volumen prostático total (VPT).

#### *Exploración ecográfica y biopsia*

Con el paciente en decúbito lateral izquierdo, se toman los diámetros prostáticos y se calculan los volúmenes prostáticos totales y de la zona transicional. Se realiza la exploración ecográfica, en búsqueda de lesiones sólidas de aspecto hipoecogénico o heterogéneo. En general, las biopsias se tomaron en el plano axial para el lado derecho, y longitudinal para el lado izquierdo. Se consideran biopsias mediales las tomas parasagittales equidistantes entre la línea media y el extremo prostático, y biopsias laterales, aquellas tomadas en los extremos laterales de la glándula.

#### *Esquemas de biopsias Sextante*

Las biopsias por sextantes de Hodge se realizan en ubicación parasagittal, en la base, medio y pico de ambos lóbulos. Todas sus tomas son consideradas mediales.

##### *Sextante lateral.*

Las tomas de la base, medio y pico de ambos lóbulos, se realizan en la porción de la zona periférica (ZP) más cercana al límite lateral.

##### *Diez laterales.*

Se toman 5 muestras por lado, todas laterales, desde la base hasta el pico prostático; la separación entre las tomas es equidistante.

##### *Esquema de Presti.*

Al sextante de Hodge se le añaden tomas laterales en la base y medio prostático, tomando un total de 10 muestras.

##### *Esquema 4 x 4.*

Toma 4 muestras mediales y 4 laterales por lóbulo, de base a pico; por lo tanto, son 16 muestras.

#### *Estudios comparativos de esquemas Sextante vs. sextante lateral*

Se realizaron 354 biopsias prostáticas aleatorizadas ecodirigidas que se dividieron en dos grupos: sextantes parasagittales de Hodge, y sextantes lateralizados. Los parámetros de ambos grupos fueron comparables.

*Sextantes laterales vs. 10 laterales.* Se realizaron 1 222 biopsias ecodirigidas de las cuales 725 fueron en pacientes con PSA mayor a 4 ng/ml y TRN para CaP. Ambos grupos fueron comparables en los parámetros diagnósticos.

##### *Esquema 4 x 4.*

Se realizaron 538 ecografías transrectales.

En 278 pacientes con TRN y PSA elevado se realizó la biopsia según el esquema 4 x 4.

### **Resultados**

De los 2 022 pacientes sometidos a biopsia, se halló CaP en 901. De los 1 348 que tenían TRN y PSA elevado, 421 fueron positivos para CaP.

En el esquema del sextante de Hodge, el 22.9% resultó positivo para CaP. Con el método del sextante lateral se diagnosticó el 29.6% y, con el esquema de 10 tomas, 31.7% de los casos de cáncer.

Para el esquema 4 x 4, el 38.4% fue positivo para CaP.

#### *Sextante medial vs. lateral*

En los mediales, se diagnosticó 22.9% de CaP y, en los laterales, 33.9%. Esta diferencia se mantiene sólo para los valores de PSA menores a 10 ng/ml.

#### *Sextante lateral vs. 10 tomas laterales*

Se diagnosticó 27.7% de CaP con los sextantes laterales y 31.7% mediante las 10 tomas laterales. La diferencia se hace significativa entre 4 y 10 ng/ml.

#### *Esquema 4 x 4*

Se diagnosticó 38.4% de CaP, hallándose escasas diferencias entre los grupos con PSA superior o inferior a 10 ng/ml. Los autores destacan que la diferencia estadística del esquema 4 x 4 con respecto a las mediales y laterales es muy significativa; consideran que los esquemas alternativos con biopsias numerosas, alcanzan un porcentaje de positividad alto, independientemente del valor de PSA.

### **Discusión**

Varios autores han señalado la necesidad de aumentar el número de biopsias por paciente. Sin embargo, aún resta definir el esquema más ventajoso y, sobre todo, individualizar cada esquema según el TR y el nivel de PSA del paciente. Los autores afirman que el incremento de tomas debe realizarse en los sitios de mayor positividad. Por ese motivo, en su esquema incrementaron la cantidad de puntos laterales y mediales.

El sextante omite un número significativo de neoplasias. Varias comunicaciones revelan que las biopsias laterales tienen mayor sensibilidad para el diagnóstico de CaP que las mediales o parasagitales. Algunos estudios concluyeron que el agregado de las tomas laterales ayuda a diagnosticar 20% de CaP no determinables por el sextante. La sensibilidad de las laterales es mayor a la de las parasagitales, sobre todo en pacientes con PSA menor a 10 ng/ml. Diversos trabajos coinciden con el de los autores en que cuanto menor sea el valor de PSA, mayor importancia tienen las biopsias laterales. No obstante, las tomas mediales no deben perderse; un buen esquema debe incluir ambas.

#### *Esquemas*

En la experiencia de los autores, la línea media en pacientes con TRN poco agrega al índice de positividad. Las biopsias que realmente agregan positividad son las laterales. En el esquema que presentan en este trabajo, al sextante se le agregan 4 tomas laterales y una toma medial para que la distancia entre todas las tomas del sextante sea menor a 10 mm. El muestreo de la zona periférica, en su primer intento, debe ser amplio, pero siguiendo un esquema racional y seguro. Un avance significativo ha sido el uso de la anestesia local, que permite el incremento del número de tomas sin aumento de la morbilidad. En el futuro se deberá personalizar el esquema de biopsia. De acuerdo con esto, el abordaje aquí presentado apunta a obtener un muestreo amplio para, más adelante, poder clasificar los distintos subgrupos de pacientes y definir el mejor esquema para cada uno.

#### *Complicaciones*

En este esquema de 16 biopsias, las complicaciones tienen un índice aceptable: hematuria = 59% vs. 13% a 70% comunicado con los otros métodos; hemospermia = 46.9% vs. 9% a 89%; proctorragia = 9.1% vs. 8% a 30%. El aumento del número de biopsias puede aumentar levemente las complicaciones menores, pero no las mayores.

### **Conclusiones**

En pacientes con TRN, los autores consideran que: el sextante lateral es superior al de Hodge, para valores de PSA entre 4 y 10 ng/ml; el esquema de 10 tomas laterales es superior al sextante lateral con PSA entre 4 y 10 ng/ml; para valores de PSA superiores a 10 ng/ml, el esquema mínimo a realizar es el de Presti; la anestesia local proporciona un significativo bienestar, y permite biopsiar las zonas necesarias para el diagnóstico sin mayores complicaciones; a menor PSA, mayor debe ser el número de biopsias; el índice PSA libre/total no es útil para definir el número de tomas a realizar; el esquema 4 x 4 muestra superioridad con respecto a otros esquemas de biopsias, sobre todo en los pacientes más difíciles, con TRN y valores de PSA ligeramente elevados, con un buen índice de tolerabilidad.

## Autoevaluación de Lectura

---

**Librado a su evolución, ¿cuándo se diagnostica por lo general el cáncer de próstata?**

- A. En estadios incipientes.
- B. En estadios tempranos.
- C. En estadios avanzados.
- D. En estadios irreversibles.

**Respuesta Correcta**

---

## ● FUNCION DE LAS ISOFORMAS DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA EN EL CANCER DE ENDOMETRIO

New Haven, EE.UU.

Se analizan las distintas isoformas del receptor de progesterona y su relación con el cáncer de endometrio.

**Journal of the Society for Gynecologic Investigation** 12(4):219-221, May 2005

*Autores:*

Schwartz P

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

Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics & Gynecology, Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.

*Título original:*

[Progesterone Isoforms and Endometrial Cancer]

*Título en castellano:*

Isoformas de Progesterona y Cáncer de Endometrio

El cáncer de endometrio es la única neoplasia del aparato genital femenino que ha aumentado tanto en número de casos como de muertes en los EE.UU. en los últimos 15 años. La mayor frecuencia puede deberse a la población añosa, y el aumento del número de muertes puede estar relacionado con la mayor frecuencia del cáncer de endometrio de tipo 2 (seroso papilar, de células claras, endometriode escasamente diferenciado), la forma más agresiva de esta enfermedad. Es ampliamente reconocido el efecto del estrógeno sin oposición sobre la aparición de hiperplasia de endometrio y el cáncer endometriode bien diferenciado (tipo 1) y la función inhibidora de las progestinas sobre el cáncer de endometrio dependiente de estrógenos.

Los estrógenos y las progestinas actúan a través de sus receptores nucleares. La transcripción del receptor de estrógeno es inducida por esta hormona e inhibida por las progestinas. El cáncer de endometrio tipo 1 expresa estos receptores, pero el tipo 2 carece de ellos. Por lo general, los tumores tipo 1 responden a los estrógenos y las progestinas, mientras que los tipos 2 son indiferentes a estas hormonas; a menor diferenciación, se pierde la inhibición del crecimiento regulada por la progestina.

Estos efectos antiproliferativos de la progesterona dependen de la unión a su receptor. El receptor de progesterona humano (RPh) es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares de las hormonas esteroides y se presenta de dos formas: RPh-A y RPh-B.

El RPh-A es una forma truncada del RPh-B que carece de los primeros 164 aminoácidos del extremo N terminal. A diferencia de las dos isoformas del receptor de estrógeno (RE), las del receptor de progesterona se transcriben a partir de dos promotores en un único gen. Las isoformas

tienen un ADN y una afinidad de unión al ligando similar, pero constituyen factores de transcripción funcionalmente diferentes. Ambos receptores contienen dos funciones de activación de la transcripción (AF-1, AF-2) y un dominio inhibidor, pero el RPh-B tiene un tercer dominio de activación (AF-3), que suprime la actividad de su dominio inhibidor. Por otro lado, el RPh-A, que carece del dominio inhibidor AF-3, mantiene su funcionalidad al unirse a la progesterona, con el potencial de inhibir la actividad transcripcional. De esta manera, el RPh-A funciona como un represor transdominante del RPh-B.

Se detectó recientemente un polimorfismo funcional en el promotor del gen RPh-B que aumentó la expresión de la isoforma RPh-B y su presencia se asoció con un riesgo del doble, estadísticamente significativo, de cáncer de endometrio en las mujeres que participaron del estudio *Nurse's Health Study*.

El aumento del cáncer de endometrio fue más marcado en las mujeres que tenían sobrepeso; con un índice de masa corporal  $> 28 \text{ kg/m}^2$  el riesgo de cáncer fue 4.71 veces mayor.

Sin embargo, los datos acerca de la función del RPh-B en la patogénesis y en las metástasis del cáncer de endometrio son contradictorios. En un estudio, se comunicó que el RPh-B era la isoforma predominante en el cáncer de endometrio, mientras que en otro estudio la disminución de este receptor se asoció a tumores escasamente diferenciados que no responderían al tratamiento con progestinas. En otra investigación se observó una expresión similar de ambas isoformas en el cáncer de endometrio bien diferenciado. Otro informe indicó que los tumores moderadamente diferenciados expresaban más RPh-B y los escasamente diferenciados expresaban más RPh-A. Estos resultados contradictorios pueden deberse a varias razones, como aspectos técnicos, problemas con las muestras y diferencias en los diagnósticos histológicos.

En dos estudios recientemente publicados se evaluaron las dos isoformas del receptor de progesterona humano y sus efectos sobre la regulación de los genes ante la exposición a las progestinas.

En uno de ellos, se utilizó la línea celular de cáncer de endometrio humano bien diferenciado (tipo 1, endometriode), para generar células subclonadas que expresen una o ambas isoformas del RPh. Estas células también se diferencian de las originales en que carecen del receptor alfa de estrógeno y en que contienen menores cantidades del receptor beta de estrógeno y del receptor de andrógenos. Los investigadores utilizaron estas líneas celulares para estudiar el papel diferencial de las isoformas del receptor de progesterona en la regulación del crecimiento y en la regulación genética. La inhibición del crecimiento inducida por progestinas fue demostrada en líneas celulares que contenían RPh- A, RPh-B o ambos, y la apoptosis fue confirmada en cultivos a largo plazo. Mediante los microensayos de ADNc, los investigadores demostraron que estas isoformas ejercían una regulación selectiva de la expresión genética: por ejemplo, sólo el RP-A reguló la expresión del gen de integrina- $\beta 4$ . El RPh-B reguló el gen de la anfirregulina. La proteína transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP3), sólo fue regulada por células que expresaban RPh-B y RPh-A/B. Los RPh-A/B regularon los genes de la metalotionina-1L (MT11). Los autores concluyeron que las líneas celulares que expresaban diferentes cantidades de RPh-A y RPh-B mostraron un patrón de regulación genética diferencial, ante la exposición a las progestinas.

Otros autores que previamente habían comunicado que las líneas celulares positivas para el RPh-B expresan niveles significativamente mayores de genes relacionados con las metástasis, compararon los patrones de expresión genética de las líneas celulares de cáncer de endometrio que expresan RPh-A, RPh- B o ambos, y evaluaron las diferencias en la expresión genética y proteica, y en la capacidad invasiva *in vitro*. Estos investigadores postularon la posibilidad de que los tumores que tienen una función alterada de la caderina E se asocien a tipos de cáncer más invasivos y metastásicos. En las líneas celulares que expresan RPh-B, los genes de las moléculas de adhesión caderina E y caderina P se encontraban disminuidos, mientras que en las líneas celulares que sólo expresaban RP-A, estos genes se encontraban en niveles iguales o mayores. El análisis por *Western blot* confirmó la indetectabilidad de la caderina E en las líneas celulares que expresan el RPh-B. En cambio, ésta se expresó en las líneas celulares positivas para RPh-A, y su expresión fue aumentada por las progestinas. Las líneas celulares que expresan RPh-B y RPh-A/B demostraron una tasa significativamente mayor de invasión, en comparación con las líneas que sólo expresan RPh-A. El acetato de medroxiprogesterona (MPA) inhibió efectivamente la invasión en las líneas celulares que expresan RPh-B y RPh-A/B, pero no tuvo efecto en las líneas que expresan RPh-A. El MPA no afecta la expresión de las caderinas en estas células. Mediante inmunohistoquímica, los investigadores observaron que a medida que los cánceres de endometrio se hacían menos diferenciados o se volvían más profundamente invasivos dentro del miometrio, la expresión de la caderina E disminuía marcadamente. Otros investigadores demostraron aumento de las recidivas locales y de las metástasis linfáticas asociado a una disminución de la expresión de



caderina E. Cuando las células positivas para RPh-A que expresan caderina E o caderina P se exponen a anticuerpos dirigidos contra estas proteínas *in vitro*, son estimuladas a invadir. Sobre la base de sus observaciones, los autores postulan que en las líneas celulares que expresan RPh-B, este receptor citoplasmático no unido al ligando cumple una función en una vía de señales que estimula la pérdida de la adhesión celular y favorece la invasión. Sostienen, además, que la relocalización del receptor en el núcleo, luego de unirse al ligando, evitaría que cumpla esa función, con la consiguiente disminución de las metástasis. Los autores sugieren que una pérdida del RPh-A en el cáncer de endometrio puede producir una sobreexpresión de RPh-B, que contribuye a la progresión a un carcinoma potencialmente más metastásico.

El establecimiento de las líneas celulares subclonadas de cáncer de endometrio permitió nuevas observaciones acerca de la biología molecular y de la función de las isoformas del receptor de progesterona en esta enfermedad. Sin embargo, los autores sostienen que aún queda por aclarar si estas observaciones reflejan principios básicos o las características singulares de estos subclones seleccionados. Las respuestas prácticas sólo serán halladas en los resultados clínicos de las aplicaciones de los principios obtenidos en las investigaciones. La necesidad de estas respuestas es urgente, dado que no ha habido cambios importantes en la conducta clínica respecto del cáncer de endometrio, más allá de la estadificación de los ganglios linfáticos al momento de la cirugía, que comenzó a aplicarse hace 20 años. Los autores destacan además la necesidad de nuevas herramientas para el aprovechamiento de estas observaciones, dado que con la utilización de las tinciones inmunohistoquímicas disponibles en el comercio, aún no se logra identificar el RP-B de manera confiable. En un momento en el que pocos carcinomas de endometrio responden al tratamiento hormonal y a la quimioterapia, y en el que la tasa de muertes estimadas por nuevos casos continúa en aumento, se requieren más investigaciones relacionadas con esta enfermedad.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál de las siguientes opciones acerca de la relación entre los receptores de progesterona y el cáncer de endometrio, es correcta?**

- A. La sobreexpresión del receptor tipo A, contribuye a la progresión a un cáncer más metastásico.***
- B. El acetato de medroxiprogesterona inhibe la invasión en las células que expresan receptores tipo B.***
- C. Las líneas celulares que expresan receptores tipo B presentan más genes de proteínas de adhesión.***
- D. El receptor tipo B funciona como un represor del tipo A.***

**Respuesta Correcta**

## FACTORES QUE REGULAN LA TRANSCRIPCIÓN DE UN GEN ASOCIADO AL CÁNCER DE MAMA

St. Louis, EE.UU.

Evaluación de la participación de los factores PEA3, AP-1 y del elemento B en la regulación de la transcripción del gen mamaglobina.

**Breast Cancer Research and Treatment** 89(3):289-296, Feb 2005

### *Autores:*

Hesselbrock DR, Kurpios N, Hassell JA y colaboradores

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

Department of Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, EE.UU.; Department of Biochemistry, Centre for Functional Genomics, Mc Master University, Hamilton, Ontario, Canadá

### *Título original:*

[PEA3, AP-1, and a Unique Repetitive Sequence All Are Involved in Transcriptional Regulation of the Breast Cancer-Associated Gene, Mammaglobin]

### *Título en castellano:*

PEA3, AP-1 y una Secuencia Repetitiva Unica Participan en la Regulación de la Transcripción del Gen Asociado al Cáncer de Mama, Mamaglobina

## Introducción

La mamaglobina es un miembro de la subfamilia de secretoglobinas, específica del tejido mamario. Su expresión se encuentra elevada en el tejido del cáncer de mama, en relación con el tejido mamario normal. Si bien se sabe poco acerca de su función en el carcinoma mamario, varios estudios señalan el potencial de la mamaglobina como un marcador del cáncer de mama.

La regulación transcripcional de la mamaglobina aún no ha sido totalmente caracterizada, aunque estudios previos identificaron varias áreas potenciales de interés en la región 1 kb, directamente a continuación del sitio de inicio de la transcripción. La exploración de la secuencia de la región promotora proximal al sitio de inicio de la transcripción identificó varios sitios potenciales de unión para dos factores de transcripción conocidos, el PEA3 y el AP-1. También se identificó en esta región un elemento repetitivo de 9 pares de bases (bp), denominado elemento B, que se localiza en -215 y -165 a continuación del sitio de inicio de la transcripción.

El factor de transcripción PEA3 ha sido implicado en la activación de los genes del cáncer de mama que se encuentran sobreexpresados en los tumores mamarios, como la vimentina y el HER2.

Dado que el PEA3 y el AP-1 parecen estar involucrados en la transcripción de varios genes con expresión específica en tejidos, los autores investigaron la posibilidad de que ambos factores participen en la activación transcripcional de la mamaglobina específica del tejido mamario.

Una característica diferencial de los miembros de la familia de la secretoglobina está constituida por sus distintos patrones de expresión específicos para los diferentes tejidos. Los autores sugieren que los elementos locales que actúan en *cis* en la región promotora, tales como el PEA3, el AP-1 y el elemento B, pueden ser importantes para la determinación de estos patrones de expresión.

## Materiales y métodos

Se obtuvieron las líneas celulares MDA-MB-415 y MCF-7. Los constructos de luciferasa para los experimentos de delección iniciales, fueron hechos mediante la clonación de fragmentos 5' del sitio de inicio de la transcripción, en los sitios *KpnI*/*SmaI* del vector pGL3.

Una vez determinada la región promotora mínima, se modificaron los constructos de luciferasa mediante la clonación de la secuencia del promotor de la mamaglobina, en los sitios *XhoI*/*HindIII* del vector pGL3. Las mutaciones fueron confirmadas por secuenciación.

Las células fueron cotransfectadas con los constructos de luciferasa más el vector, mediante el plásmido de expresión del PEA3. A las 24 horas de la transfección fueron recolectadas para las pruebas con luciferasa dual. Se utilizó un luminómetro para valorar la actividad de la luciferasa. Se prepararon extractos nucleares de las células de MDA-MB-415 y MCF-7, que fueron cuantificados y almacenados y luego fueron sometidos a electroforesis.

## Resultados

La región de 200 bp inmediata al sitio de inicio de la transcripción mostró una mínima actividad promotora en las células de cáncer de mama de la línea MDA-MB-415. Este constructo fue denominado 200 WT (*wild type* o tipo salvaje). La exploración de la secuencia de esta región identificó dos sitios de unión al PEA3 y un elemento repetitivo, denominado elemento B, muy próximos entre sí. Dos líneas celulares de cáncer de mama, una de ellas positiva para mamaglobina (MDA-MB-415) y la otra negativa para mamaglobina (MCF-7), fueron utilizadas en los siguientes experimentos.

Una vez demostrado el aumento de 7 a 19 veces en los niveles de actividad de la luciferasa con 200 WT en las dos líneas celulares, se evaluó la función del PEA3 exógeno sobre la transcripción de esta construcción. El PEA3 exógeno duplicó la activación de 200 WT en las células de MDA-MB-415, de 19.3 a 34.6 veces ( $p < 0.0059$ ), pero la actividad de la luciferasa aumentó aproximadamente 10 veces, de 7.7 a 79 veces ( $p < 0.0001$ ), en las células de MCF-7.

Con el objetivo de determinar si ambos sitios de PEA3 eran utilizados en la transcripción de la mamaglobina, se generaron dos constructos de luciferasa que contenían mutaciones separadas. Los resultados con estos mutantes 1P3 y 2P3 indican que ambos sitios PEA3 son igualmente funcionales cuando se los analiza en ambas líneas celulares. Aunque se observó que cada mutante de PEA3 activaba la transcripción, el nivel de activación alcanzado (35.6 y 31.3 veces por encima de los niveles control para las mutantes 1P3 y 2P3, respectivamente en las células MDA-MB-415; 74.7 y 85.4 veces en las células de MCF-7) fue menor que el logrado con el constructo 200 WT, cotransfectado con el plásmido de expresión PEA3 (51.1 y 186.4 veces por encima de los niveles control en las células de MDA-MB-415 y de MCF-7, respectivamente). Estos datos indican que cada sitio PEA3 es capaz de interactuar independientemente con el PEA3 exógeno, y activar la transcripción por separado.

A continuación, los autores propusieron la hipótesis de que dado que cada sitio PEA3 podía funcionar en forma independiente, la mutación simultánea de ambos sitios PEA3, con la preservación del elemento B intacto, debería disminuir marcadamente la activación dependiente de PEA3. Con el constructo de PEA3 doblemente mutado se observó una disminución en la actividad de la luciferasa en las células de MDA-MB-415 (9.2 vs. 5.1 veces,  $p < 0.0086$ ), en relación con el constructo 200 WT. Cuando el constructo de PEA3 doblemente mutado fue cotransfectado con el plásmido de expresión de PEA3 se halló una notable disminución de la actividad de luciferasa, en comparación con 200 WT y la cotransfección de PEA3 en las células de MCF-7 (122.8 veces vs. 48.2 veces, respectivamente,  $p < 0.0082$ ).

En contraste con los constructos de PEA3 mutados individualmente, la luciferasa del elemento B mutada, pareció aumentar levemente la actividad en ambas líneas celulares. La cotransfección del plásmido de expresión de PEA3 con el elemento B mutado, duplicó la actividad de la luciferasa en las líneas celulares MDA-MB-415 (22.9 veces en el tipo salvaje vs. 55.1 en el mutado,  $p < 0.0029$ ) y MCF-7 (122.8 veces vs. 181 veces,  $p < 0.047$ ). Estos resultados sugieren que el elemento repetitivo B puede influir sobre la transcripción de la mamaglobina, dado que su mutación parece mejorar la activación del PEA3.

La mutación simultánea de los dos sitios PEA3 y del elemento B anuló completamente la actividad de la luciferasa en las líneas celulares MDA-MB-415 y MCF-7 (0.5 veces [ $p < 0.0001$ ] y 0.19 veces [ $p < 0.0001$ ], respectivamente), a pesar de la presencia del plásmido de expresión de PEA3, lo que confirma que los tres sitios de unión están involucrados en la transcripción de la mamaglobina, dependiente de la activación de PEA3.

Para investigar más ampliamente el papel del PEA3 en la activación de la transcripción de la mamaglobina, se utilizaron pruebas de electroforesis. Los extractos nucleares de ambas líneas celulares fueron incubados con sondas biotiniladas en los extremos. Estas se extendieron sobre 33 bp de la región promotora de mamaglobina, por lo que cubrieron ambos sitios PEA3 y el elemento B. El tipo salvaje contenía los tres sitios. Se observó una única banda en las zonas que contenían extracto nuclear correspondiente a la sonda de tipo salvaje. La incubación de los extractos nucleares con una sonda de PEA3 doblemente mutada, produjo la pérdida de la banda única que se unía a la sonda del tipo salvaje.

A continuación se evaluó la capacidad de unión de la secuencia del elemento B con una sonda del elemento B mutada. Se observó un aparente aumento en la avidéz del extracto nuclear unido a la sonda del elemento B mutada, que se mantuvo al repetir el experimento. La unión al extracto nuclear fue anulada completamente en los análisis de electroforesis con la sonda que contenía mutaciones en los sitios del PEA3 y del elemento B. No se observó ningún cambio en el gel cuando el elemento B estaba intacto. En consecuencia, en estos experimentos, la secuencia del elemento B no constituye un blanco de unión para las proteínas que se unen al ADN. Estos hallazgos aportan

mayor evidencia de que ambos sitios PEA3 y el del elemento B participan en la transcripción de la mamaglobina.

La banda única que se observó unida a la sonda del tipo salvaje, con el empleo de los extractos nucleares de ambas líneas celulares, fue específica.

Para evaluar la relevancia potencial del sitio AP-1 en la regulación de la transcripción de 200 WT, el sitio fue mutado. Esta mutación disminuyó notablemente la actividad de la luciferasa y la transcripción en ambas líneas celulares. La actividad disminuyó de 13.4 a 1.2 veces en las células de MDA-MB-415 ( $p < 0.0023$ ) y de 3.9 a 1.4 veces en las células de MCF-7 ( $p < 0.0001$ ). La cotransfección de PEA3 exógeno con el constructo de AP-1 mutado, produjo una modesta actividad transcripcional (7.4 y 28.1 veces en las células de MDA-MB-415 y MCF-7 células, respectivamente), lo que sugiere que el sitio AP-1 contribuye a la expresión basal de mamaglobina.

El constructo con las tres mutaciones produjo una anulación completa de la actividad de la luciferasa en ambas líneas celulares. En consecuencia, la transcripción mediada por AP-1 debe depender de la presencia de los sitios PEA3 o del elemento B.

### **Discusión**

Los hallazgos de este estudio indican que los 200 bp que se ubican inmediatamente a continuación del sitio de inicio de la transcripción contienen la región promotora mínima de la mamaglobina. Los autores determinaron que el PEA3 exógeno puede activar la transcripción de la mamaglobina de manera específica para el sitio. El elemento B también cumple un papel en la transcripción de la mamaglobina, dado que la mutación de los sitios PEA3 disminuye la actividad de la luciferasa, pero la mantiene. Sin embargo, la mutación del elemento B en conjunción con las mutaciones de los sitios PEA3 anula completamente la actividad. Se halló que AP-1 está involucrado en la transcripción basal.

Los autores sostienen que los datos de este estudio demuestran firmemente la participación de los factores AP-1, PEA3, y elemento B, en la expresión genética de la mamaglobina.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál de las siguientes opciones acerca de los factores de transcripción del gen asociado al cáncer de mama (mamaglobina) es correcta?**

- A. El PEA3 puede activar la transcripción de la mamaglobina en forma específica para el sitio.*
- B. El PEA3 no activa la transcripción de otros genes asociados al cáncer de mama.*
- C. El elemento B se localiza en una región proximal al sitio de inicio de la transcripción.*
- D. La transcripción mediada por AP-1 no requiere la presencia de los sitios PEA3 o del elemento B.*

**Respuesta Correcta**

## ● EVOLUCION DE LOS PACIENTES MENORES DE 55 AÑOS CON LEUCEMIA DE ALTO RIESGO

Lille, Francia

El trasplante de células madre alogénico no relacionado mejoró la supervivencia a largo plazo en los pacientes con leucemia de alto riesgo sin donantes idénticamente relacionados.

**Leukemia & Lymphoma** 46(6):841-849, Jun 2005

*Autores:*

Cornillon J, Fawaz A, Depil S y colaboradores

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

Service des Maladies du Sang, Département de Biostatistique, CHRU, Lille, Francia

*Título original:*

[Outcome of Patients Less than 55 Years of Age with High-Risk Acute Leukemia Who Did Not Have an Human Leukocyte Antigen-Identical Related Donor: A Long-Term Study of 97 Consecutive Patients]

*Título en castellano:*

Resultados de los Pacientes Menores de 55 años con Leucemia Aguda de Alto Riesgo que no Tuvieron un Donante Idénticamente Relacionado por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad

### Introducción

El pronóstico de los pacientes con leucemia aguda es desfavorable, excepto en los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con riesgo estándar, en la leucemia mieloide aguda (LMA) con t(15;17), t(8;21) o inv(16) o en la LMA en los pacientes pediátricos con síndrome de Down. El pronóstico es peor en las personas con leucemia aguda de alto riesgo (LA-AR) tales como recaídas o enfermedad refractaria, LMA secundaria a la terapia, evolución a LMA de un síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo y leucemia aguda con características citogenéticas desfavorables. El tratamiento de la LA-AR sólo con altas dosis de agentes quimioterápicos permite una supervivencia a largo plazo muy limitada. En los pacientes jóvenes con LA-AR, el trasplante alogénico con células madre (alo-TCM) ofrece una opción potencialmente curativa, pero sólo en un 30% de los casos se encuentra un hermano idénticamente relacionado por el complejo mayor de histocompatibilidad. Es discutible el valor del trasplante autólogo de células madre (auto-TCM) en las personas que logran la remisión completa. En los pacientes menores de 55 años con LA-AR sin un donante idénticamente relacionado por histocompatibilidad, es necesaria la búsqueda de donantes no relacionados (DNR) o de sangre de cordón no relacionada. Los objetivos de este estudio de tipo retrospectivo en pacientes con LA-AR sin un donante idénticamente relacionado consistieron en estudiar la probabilidad y el tiempo necesario para encontrar un DNR o sangre de cordón, evaluar el impacto del tiempo transcurrido entre el hallazgo del DNR y un resultado positivo para el paciente, comparar la supervivencia de las personas sometidas a un alo-TCM con aquellas que no recibieron este tipo de trasplante e intentar determinar una estrategia terapéutica para este tipo de pacientes.

### Materiales y métodos

Entre enero de 1993 y diciembre de 2000 se inició la búsqueda de un DNR para 290 pacientes, de los cuales 97 presentaban LA-AR. También se comenzó la búsqueda de sangre de cordón no relacionada para los niños y las personas con un peso no mayor a 60 kg. El 48% de los pacientes (n = 46) mostró LLA; 41% (n = 40), LMA y 11% (n = 11), LMA secundaria a la terapia. La leucemia aguda se consideró de alto riesgo por enfermedad refractaria o en recaída (n = 70), cariotipo desfavorable (n = 22) o misceláneas (n = 5, 2 casos por LMA secundaria, 2 por infiltración blástica de las meninges y 1 por leucemia aguda bifenotípica). La media de edad al momento del inicio de la búsqueda del DNR fue de 25 años (2.7 a 55 años) y la relación mujer/hombre fue de 1.6. Antes del inicio de la búsqueda del DNR, todos los pacientes habían recibido tratamiento con varios tipos de quimioterapia (QMT), como inducción y 9 también auto-TCM. Al momento del comienzo de la búsqueda, 6 personas se encontraban en remisión completa (RC); 67 presentaban enfermedad activa y 24 no fueron evaluables porque estaban bajo QMT de inducción o de rescate. El análisis citogenético se realizó en 28 de 46 (61%) pacientes con LLA, 32 de 40 (80%) con LMA y 10 de 11 (91%) con LMA secundaria. Veintiún pacientes presentaron

cariotipo normal.

En cuanto a la metodología estadística, la supervivencia global se definió como el tiempo transcurrido entre el inicio de la búsqueda del DNR hasta la muerte por cualquier causa. Las distribuciones a lo largo del tiempo se estimaron mediante el método de Kaplan Meier. Se informaron las tasas de eventos estimadas a 4 años.

La estadística logarítmica se utilizó para examinar el valor pronóstico de las características de los pacientes para la aparición de un evento al momento del comienzo de la búsqueda del DNR; mientras que el riesgo relativo con los intervalos de confianza del 95% (IC) se obtuvieron mediante los modelos de Cox univariados. Estos modelos se utilizaron para determinar la variable que brindó la mejor información pronóstica ( $p < 0.2$ ) y para estimar los índices de riesgo (*hazard ratios*, HR). Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . A fin de evitar el sesgo debido a la progresión rápida de la enfermedad, el mismo análisis se efectuó luego de la exclusión de los pacientes que fallecieron dentro de los primeros 120 días del comienzo de la búsqueda del DNR. Luego, las personas fueron divididas en 2 grupos: LLA y no LLA (LMA y LMA secundaria al tratamiento) y en cada grupo por separado se llevaron a cabo los mismos análisis, excepto el análisis multivariado.

## Resultados

Luego de una mediana de 60 días (19 a 1 176 días), en 50 casos (51%) se encontró un donante con histocompatibilidad idéntica (10/10), un DNR o no concordante con histocompatibilidad (5 a 6/6) y sangre de cordón no relacionada.

Sólo 33 (34%) pacientes recibieron un alo-TCM, 24 de un DNR y 9 por un TCM de sangre de cordón. Las personas que no fueron sometidas a un alo-TCM recibieron altas dosis de QMT adicional ( $n = 39$ , 40%) o auto-TCM ( $n = 12$ , 12%); mientras que los 13 (14%) pacientes restantes recibieron tratamiento paliativo con bajas dosis de QMT, transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, antibióticos y analgésicos. Luego de una mediana de seguimiento de 54 meses (20 a 118 meses) después del inicio de la búsqueda del DNR, 17 (18%) pacientes vivieron; incluso 15 alcanzaron una remisión completa sostenida. De los 64 pacientes que no recibieron un alo-TCM, 50 (78%) fallecieron debido a progresión de su enfermedad y 7 (11%) debido a la toxicidad secundaria a la QMT, inclusive 2 pacientes que estaban en remisión completa. De las 33 personas que recibieron un alo-TCM, 17 (51%) murieron por toxicidad relacionada con los regímenes preparatorios para el trasplante y al estado de inmunodeficiencia que acompaña al procedimiento (6 debido a enfermedad de injerto *versus* huésped, 9 por infecciones, 1 por enfermedad venooclusiva y 1 por neumonía intersticial) y 5 (15%) por progresión de su enfermedad. En general, los pacientes que no recibieron un alo-TCM fallecieron más debido a una recaída que aquellos sometidos a un alo-TCM ( $p < 0.0001$ ). Las tasas globales de supervivencia estimadas a 4 años fueron de  $37 \pm 15\%$ ,  $32 \pm 8\%$ ,  $15 \pm 3\%$  y  $0\%$  para las personas que recibieron un auto-TCM, un alo-TCM, QMT intensiva y tratamientos paliativos, respectivamente. La edad ( $< 25$  años *versus*  $> 25$  años), el sexo, el tipo de enfermedad (LLA *versus* no LLA), la indicación para la búsqueda de un DNR (enfermedad refractaria o en recaída *versus* anomalías citogenéticas desfavorables *versus*

LMA secundaria al tratamiento), el estado de la enfermedad al momento de la búsqueda del DNR (remisión completa *versus* enfermedad refractaria *versus* terapia en curso) y el intervalo entre el diagnóstico y la búsqueda del DNR ( $< 90$  días o  $> 90$  días) no influyeron en forma significativa sobre la supervivencia. Sin embargo, los pacientes que recibieron un TCM tanto autólogo como alogénico mostraron mejores tasas de supervivencia que aquellos tratados con altas dosis de QMT o terapia paliativa ( $p < 0.0001$ ). La ausencia de auto-TCM como tratamiento inicial antes de la búsqueda del DNR influyó de manera adversa sobre la supervivencia ( $p = 0.047$ ).

Luego de la exclusión de las personas que fallecieron dentro de los 120 días del comienzo de la búsqueda del DNR, se obtuvieron resultados similares. En los pacientes con leucemia aguda distinta de LLA (LMA o LMA secundaria a la QMT), el alo-TCM no influyó sobre la supervivencia ( $p = 0.23$ ). No obstante, los pacientes que recibieron auto-TCM o alo-TCM mostraron mejores tasas de supervivencia que aquellos tratados con otros regímenes ( $p = 0.016$ ). En los pacientes con LLA, sólo el alo-TCM mejoró en forma significativa las tasas de supervivencia respecto de otros regímenes terapéuticos, incluso el auto-TCM ( $p < 0.007$ ). En el análisis multivariado, la supervivencia total afectó en forma negativa por la ausencia de auto-TCM antes del comienzo de la búsqueda del DNR (HR: 2.36, IC: 0.93-5.98,  $p = 0.031$ ) y la ausencia de alo-TCM o auto-TCM luego del inicio de la búsqueda del DNR (HR: 2.97, IC: 1.73-5.10,  $p < 0.0001$ ).

## Discusión

Los autores comentan que este estudio confirmó que los pacientes con leucemia aguda refractaria o en recaída, secundaria a la QMT o con características citogenéticas desfavorables, manifestaron un pronóstico muy desfavorable en ausencia de un alo-TCM. Una estrategia terapéutica adecuada para las personas con LA-AR es la que se describe a continuación: primero, debe buscarse un donante (hermano) idénticamente relacionado para efectuar el alo-TCM. En los casos en que no sea posible encontrar un donante idénticamente relacionado, debe iniciarse la búsqueda de un DNR, concordante en cuanto a la histocompatibilidad o de sangre de cordón no relacionada en los casos pediátricos o adultos con un peso menor a 60 kg. Si la búsqueda es positiva dentro de los 60 días se procede al alo-TCM. Dado que la mitad de los DNR se encontraron dentro de los 2 meses de la búsqueda, deben considerarse otros tratamientos luego de 60 días de resultados negativos en la búsqueda, en especial en la LMA de AR. Si después de los 60 días, el paciente se encuentra en remisión completa debe procederse al auto-TCM. En caso contrario, las personas con LA-AR refractaria deben incluirse en ensayos clínicos con TCM haploidénticos (resultados promisorios) o TCM con donantes no relacionados y sin concordancia en cuanto a la histocompatibilidad. Tanto la QMT de inducción con altas dosis repetitivas como el tratamiento paliativo de sostén y con bajas dosis de QMT tendrían eficacia limitada, concluyen los autores.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cómo fueron las tasas de supervivencia de los pacientes con leucemia de alto riesgo, sin donantes idénticamente relacionados que recibieron un trasplante de células madre tanto autólogo como alogénico no relacionado respecto de aquellos tratados con altas dosis de quimioterapia o tratamientos paliativos?**

- A. Mayores, no significativas.**
- B. Menores, no significativas.**
- C. Mayores, significativas.**
- D. Similares.**

### Respuesta Correcta

## **GAMMAGRAFIA CON <sup>99m</sup>Tc EN LA ESTADIFICACION DEL CARCINOMA LARINGEO**

Pisa, Italia

La gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmín es útil para la identificación de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales, y quizás también de las metástasis a distancia.

**Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals** 20(1):27-35, 2005

*Autores:*

Mariani G, Fattori B, Grosso M y colaboradores

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

Ear, Nose and Throat Unit, Department of Neurosciences, Regional Center of Nuclear Medicine, Division of Radiology, University of Pisa Medical School, Pisa, Italia; Nuclear Medicine Service, "S. Maria della Misericordia" Hospital, Rovigo, Italia; Division of Nuclear Medicine, Memorial Sloane-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

*Título original:*

[The Role of <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin Scintigraphy for Staging Patients with Laryngeal Cancer]

*Título en castellano:*

Papel de la Gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmín en la Estadificación de los Pacientes con Cáncer Laríngeo

### **Introducción**

En general, el diagnóstico de carcinoma laríngeo se realiza mediante endoscopia, que permite la visualización y la toma de muestras de biopsias para el estudio histopatológico.

Además de esta metodología diagnóstica, la estadificación de estos tumores se realiza también mediante tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN), lo que permite identificar la extensión del tumor primario, el compromiso locorregional de la enfermedad y la presencia de metástasis a distancia. Estas últimas metodologías diagnósticas tienen una especificidad aproximada del 75% y 85%. Existen evidencias de que la tomografía de emisión de positrones es precisa en la estadificación de este tipo de tumores, específicamente en la evaluación del compromiso ganglionar regional, con una precisión 15% mayor que la TC o la RMN. Esta metodología diagnóstica sería útil también en la detección temprana de recurrencia y en la evaluación de la respuesta al tratamiento. El <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmín se utiliza para la evaluación del cáncer de mama, de tiroides y de paratiroides, entre otros.

El objetivo del presente trabajo consistió en verificar el potencial de la gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmín como metodología diagnóstica adicional, evaluarla y compararla con la tomografía computarizada. En especial, se consideró la detección de nódulos linfáticos metastásicos y de metástasis a distancia.

### **Material y métodos**

*Pacientes.* Participaron del estudio 28 pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma laríngeo de células escamosas. Al comienzo del estudio se les realizó la gammagrafía y la TC. La edad promedio de los participantes fue de 65 ± 8.9 años, y el tamaño promedio del tumor primario (medido por TC) fue de 28.3 ± 11 mm. El 71% de los pacientes presentó diagnóstico de carcinoma laríngeo de células escamosas moderadamente diferenciado; el 18%, un tumor diferenciado y el 11%, una neoplasia poco diferenciada.

*Estadificación convencional.* A todos los pacientes se les realizó examen clínico, endoscopia, radiografía de tórax, ecografía del cuello y TC del mediastino superior y el cuello. En 7 pacientes no sometidos a cirugía se realizó una punción aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos locorregionales para la estadificación. La TC se realizó con contraste e incluyó desde el área del arco malar hasta el arco aórtico. Se consideraron patológicos los ganglios linfáticos mayores a 10 mm en su diámetro menor.

*Gammagrafía <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmín.* El <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmín fue inyectado en bolo intravenoso, se tomaron imágenes anteriores y posteriores de todo el cuerpo, y anteriores y laterales de la región



del cuello 5 a 10 minutos después de la inyección. Además de estas imágenes planas también se tomaron imágenes en 360° por medio de tomografía computarizada de emisión de positrones. Dos especialistas en medicina nuclear analizaron las imágenes y las clasificaron como positivas cuando presentaban una captación focal significativa del marcador en la zona del cuello (región laríngea, ganglios linfáticos cervicales), en el pecho (metástasis pulmonar) o en el hueso (metástasis ósea). Por último, se calculó un índice de captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmín.

*Análisis estadístico.* Se compararon la sensibilidad y especificidad de ambas metodologías diagnósticas y se calculó la precisión diagnóstica global de la gammagrafía.

## Resultados

### *Tumor primario*

En 20 de los 28 pacientes (71.4%) se observó una captación moderada a intensa del marcador en el tumor primario laríngeo, mientras que en 7 (25%) la captación en el tumor fue significativamente mayor que en los músculos cervicales. En el paciente restante, que representó el 3.6%, no existió captación alguna. El índice promedio calculado fue de  $1.73 \pm 0.82$  en las imágenes planas y de  $4.2 \pm 1.28$  en las imágenes coronales. La captación del marcador no se relacionó con el tamaño tumoral o la gradación histológica. La TC detectó el tumor primario en 27 pacientes (96%).

### *Ganglios linfáticos*

El examen físico de la región cervical de los pacientes reveló la presencia de ganglios palpables en 9 pacientes (32.1%), mientras que la TC lo hizo en 18 (64.3%). En la comparación entre la TC y la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmín, los resultados coincidieron en 15 pacientes. La gammagrafía presentó una especificidad del 100%, con una sensibilidad de 50%. A diferencia de lo que ocurrió con la TC, que presentó una sensibilidad del 100% y una especificidad de 56%. Mientras que la diferencia en la especificidad fue significativa en el aspecto estadístico, ambas metodologías arrojaron resultados comparables. Sólo 2 de los 28 pacientes presentaron metástasis a distancia, una de localización pulmonar y la otra ósea, diagnosticadas en forma correcta por la gammagrafía.

## Discusión

Para instaurar un tratamiento adecuado de los pacientes con cáncer laríngeo es fundamental realizar una correcta estadificación de la neoplasia. La TC y la RMN son útiles para identificar el tumor primario, pero no pueden detectar la existencia de ganglios linfáticos patológicos cuando éstos miden menos de 10 a 15 mm. Recientemente se evaluó la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmín en pacientes con tumores de la cabeza y la región del cuello y se observó una concordancia con la RMN del 100% en la detección del tumor primario.

En este estudio, el porcentaje de detección de la lesión primaria con gammagrafía fue del 96% y la imagen coronal fue más sensible que la plana en la detección de esta lesión. La gammagrafía resultó menos precisa que la TC en la evaluación del parámetro T (estadificación del tumor primario), pero resultó útil en la evaluación del compromiso de los ganglios linfáticos del cuello (parámetro N). La concordancia entre la gammagrafía y la histología fue de 95.2%. En los casos que resultaron falsos positivos con la TC y verdaderos negativos con la gammagrafía, los ganglios eran < 10 a 15 mm. También se presentaron casos de falsos negativos con la gammagrafía, que resultaron verdaderos positivos con la TC; una explicación posible para esta discordancia sería que los pacientes habían recibido radioterapia neoadyuvante y presentaban extensas áreas de necrosis. Dado que la TC es muy sensible pero poco específica para la evaluación de estas lesiones – comparada con la tomografía computarizada de emisión de positrones– sería útil complementar el diagnóstico con esta metodología para confirmar la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Los autores consideran que la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmín brinda la posibilidad de una mejor estadificación de los ganglios linfáticos regionales, con la ventaja que también permite la exploración de todo el organismo y la evaluación de la existencia de metástasis a distancia.

## Conclusión

Según los autores, esta metodología es un complemento útil de la TC en la estadificación inicial de los pacientes con cáncer laríngeo, en especial para la identificación de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales y quizá, también, de las metástasis a distancia. De esta manera, agregan, la

información adicional brindada por este estudio le permite al médico planear el tratamiento más apropiado para cada paciente, sea éste quirúrgico o con radioquimioterapia neoadyuvante.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**Marque la opción correcta para lograr un adecuado plan terapéutico en los pacientes con cáncer laríngeo:**

- A. Identificar la extensión del tumor primario, la extensión locorregional de la enfermedad y la presencia de metástasis a distancia, con las metodologías diagnósticas adecuadas.*
- B. Evaluar la extensión del tumor primario con gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc.*
- C. Identificar la presencia de nódulos linfáticos mayores de 10 a 15 mm.*
- D. Determinar la presencia de adenopatías palpables mediante un examen clínico correcto.*

### **Respuesta Correcta**

---

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