

Colección

# Trabajos Distinguidos

Serie

# Oncología

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 23, Número 5, Mayo 2015

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 3

### Artículos distinguidos

**A - Cirugía radical en cáncer cervicouterino persistente o recurrente a radiación: experiencia con 500 pacientes**  
Alfonso Torres Lobatón, SIIC.....4

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

**1 - Señalización Oncogénica de KRAS en Cáncer de Páncreas**  
Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D  
British Journal of Cancer  
111(5):817-822, Ago 2014 ..... 10

**2 - Influencia de la Valoración del Perfil de Múltiples Genes con la Plataforma MammaPrint® sobre las Decisiones Terapéuticas Adoptadas por los Equipos Multidisciplinarios en el Cáncer de Mama Precoz ER+, HER2-**  
Exner R, Bago-Horvath Z, Dubsy P y col.  
British Journal of Cancer 111(5):837-842, Ago 2014 ..... 12

**3 - Ganancias y Pérdidas de Material Cromosómico en Pacientes con Neoplasias del Tracto Genital Inferior Asociadas con el Virus del Papiloma Humano: Revisión Sistemática y Metanálisis**  
Thomas LK, Bermejo JL, Reuschenbach M y col.  
European Journal of Cancer 50(1):85-98, Ene 2014 ..... 14

**4 - Tratamiento Basado en la Evidencia para el Carcinoma Cervical Recurrente**  
Monk BJ, Tewari KS  
Journal of Clinical Oncology  
32(25):2687-2690, Sep 2014..... 15

**5 - Evaluación de un Ensayo de Quimiorrespuesta como Marcador Predictivo en el Tratamiento del Cáncer de Ovario Recurrente: Análisis Ulterior de un Estudio Prospectivo**  
Tian C, Sargent DJ, Coleman RL y col.  
British Journal of Cancer 111(5):843-850, Ago 2014 ..... 17

### Novedades seleccionadas

**6 - Recomendaciones sobre las Pruebas Moleculares para la Selección de los Pacientes con Cáncer de Pulmón**  
Leighl N, Rekhtman N, Somerfeld M y col.  
Journal of Clinical Oncology  
32(10):3673-3679, Oct 2014 ..... 20

**7 - Tratamiento del Cáncer de Mama Triple Negativo con Metástasis**  
O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Winer EP y col.  
Journal of Clinical Oncology  
32(34):3840-3847, Dic 2014..... 21

**8 - Es Fundamental el Diagnóstico Adecuado de las Pacientes con Cambios Sospechosos de las Células Endocervicales**  
Kodiathodi S, Chattopadhyay S, Baldwin A, Franks P  
British Journal of Cancer 111(5):851-857, Ago 2014 ..... 23

**9 - Papel Supresor Tumoral de HOXB9 en el Adenocarcinoma de Colon**  
Zhan J, Niu M, Zhang H y col.  
British Journal of Cancer 111(5):883-893, Ago 2014 ..... 25

**10 - El Ácido Retinoico y la Citotoxicidad Mediada por el Trióxido de Arsénico**  
Valenzuela M, Glorieux C, Buc Calderon P y col.  
British Journal of Cancer 111(5):874-882, Ago 2014 ..... 27

Contacto directo ..... 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

### Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Oncología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria	..... 1
Anatomía Patológica	..... A, 2, 6, 7, 9
Atención Primaria	..... 5, 8, 9
Bioquímica	..... 9
Cirugía	..... A
Diagnóstico por Laboratorio	..... 2, 6, 9
Endocrinología y Metabolismo	..... 2
Epidemiología	..... A
Farmacología	..... 4, 5, 10
Gastroenterología	..... 1, 9
Genética Humana	..... 2, 3, 9
Geriatría	..... 2, 9
Hematología	..... 10
Medicina Familiar	..... 5, 8, 9
Medicina Farmacéutica	..... 4, 5
Medicina Interna	..... 5, 9
Neumonología	..... 6
Obstetricia y Ginecología	..... A, 2-5, 7, 8



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Oscar Bruno, Luis A. Colombato (h), Carlos Crespo, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Díez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco †, Germán Falke, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siic.info

SIIC Brasil: Oficina Central,  
Director: Dr. Nelson Bressan  
Rua Afonso Celso, 170 - São Paulo - SP  
Oficina Científica San Pablo,  
Directora: Dra. Vera Koch Rua das Mangabeiras 91/81,  
CEP 01233-010

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,  
Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre  
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)  
Director: Marcos Gastón Duffau Toro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,  
Directora: Dra. Maritza Puppo  
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,  
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,  
Director: Dr. Itzhak Brook  
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,  
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrolá  
P i Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,  
Director: Dr. Juan Carlos Chachques  
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital  
Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.  
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los  
textos que en esta publicación se editan expresan  
la opinión de sus firmantes o de los autores que han  
redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/  
Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas  
y procedimientos internacionales registrados por la  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).  
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier  
medio sin previa autorización por escrito de SIIC.

Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

### Director Científico

Daniel Lewi

### Comité de expertos

(en actualización)

Ana María Álvarez, Francisco Arcia Romero, Arturo Beltrán Ortega, Edgardo Bernardello, Jesús Cárdenas Sánchez, René del Castillo, Hernán Cortés Funes, H. Pablo Curutchet, Gustavo De Simone, Carlos Garbino, Javier García Conde, Jaime de la Garza, Jorge Gori, Eduardo Luis Huertas, Bernardo A. Leone, Daniel Lewi, Rogério C. Lilienbaum, Raul Machiavelli, Leonardo McLean, Elizabeth Mickiewicz, José Mordoh, Adolfo Horacio Mosto, Jorge Novelli, Luis Orlandi Jorquera, Miguel Prats Esteve, Berta Roth, Gonzalo Rubio, Joao Sampaio Goesps, J. M. San Román Terán, Julio C. Sánchez Avalos, Gilberto Schwartzman, Jorge S. Souen, Daniel Torchinsky, Alba de la Torre, Carlos Vallejos Sologubem.

### Fuentes científicas

Acta Ginecológica	Clinical Experimental Immunology	Journal of the Formosan Medical Association
Acta Oncológica	Clinical Oncology	Journal of the National Cancer Institute (JNCI)
Actas Urológicas Españolas	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Journal of the Society for Gynecologic Investigation
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)	Clinical Radiology	Kaohsiung Journal of Medical Sciences
American Journal of Cancer	Clinical Therapeutics	Lancet
American Journal of Clinical Pathology	Drugs	Leukemia
American Journal of Medicine	Endocrinology	Leukemia & Lymphoma
American Journal of Surgical Pathology	European Journal of Cancer	Leukemia Research
American Society of Hematology	European Journal of Surgical Oncology	Leukemia and Lymphoma
Andrología	European Urology	Mayo Clinic Proceedings
Annals of Internal Medicine	European Urology Supplements	Medicina (Buenos Aires)
Annals of Oncology	Experimental Oncology	Medicina Clínica
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Factores de Riesgo - SIIC	Medicine et Hygiène
ANZJOG	Gynecologic Oncology	Neurology in Practice
Archives of Internal Medicine	Haematologica	New England Journal of Medicine (NEJM)
Archives of Pathology & Laboratory Medicine	Hepatology	Nutrition and Cancer
Archivos Españoles de Urología	HPB	Oncologist
BBA Reviews on Cancer	Human Pathology	Oncology
BMC Cancer	Human Reproduction	Oncology Research
Blood	Indian Journal of Cancer	Oncology Today
Bone Marrow Transplantation	Indian Journal of Medical Research	Pharmacological Reviews
Breast	International Brazilian Journal of Urology	Pharmacotherapy
Breast Cancer Research	International Cancer Nursing News	Postgraduate Medical Journal
Breast Cancer Research and Treatment	International Journal of Cancer	QJM: An International Journal of Medicine
British Journal of Cancer	International Journal of Clinical Practice	Radiation Research
British Journal of Haematology	International Journal of Hyperthermia	Radiography
British Medical Journal (BMJ)	International Journal of Oncology	Radiology
Bulletin du Cancer	International Journal of Pharmaceutical Medicine	Radiotherapy and Oncology
CA: A Cancer Journal for Clinicians	International Journal of Radiation Biology	Revista Argentina de Cancerología
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	Revista Argentina de Urología
Cancer	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	Revista da Sociedade Brasileira de Cancerología
Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals	Irish Medical Journal	Revista de Oncología
Cancer Causes and Control	Japanese Journal of Clinical Oncology	Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Cancer Cell	Journal of Cancer Research and Therapeutics	Salud(i)Ciencia - SIIC
Cancer Gene Therapy	Journal of Cancer Research and Therapeutics	Scandinavian Journal of Surgery
Cancer Immunology and Immunotherapy	Journal of Clinical Oncology	Scottish Medical Journal
Cancer Investigation	Journal of Internal Medicine	Seminars in Hematology
Cancer Journal from Scientific American	Journal of Investigative Dermatology	Seminars in Oncology
Cancerología	Journal of Oncology	South American Journal of Cancer
Chemotherapy Foundation	Journal of Pediatric Oncology Nursing	Southern Medical Journal
Chest	Journal of the American Medical Association (JAMA)	São Paulo Medical Journal
Chinese Medical Journal (CMJ)		Technology in Cancer Research & Treatment
Clinical and Translational Oncology		Tohoku Journal of Experimental Medicine
Clinical Cancer Research		Tumor Research

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A - Cirugía radical en cáncer cervicouterino persistente o recurrente a radiación: experiencia con 500 pacientes

### Radical surgery for persistent or recurrent cervical cancer after radiation therapy: an experience with 500 patients

**Alfonso Torres Lobatón**

Médico, Consultor técnico y Profesor Titular, Curso de Ginecología Oncológica, Servicio de Oncología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México D.F., México

**Dimas Hernández Aten**, Médico, Adscrito a la Unidad de Ginecología, Servicio de Oncología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México D.F., México

**Edgar Román Bassaure**, Médico, Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México D.F., México

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/128897

Primera edición, www.siicsalud.com: 12/12/2013  
Segunda edición, ampliada y corregida: 30/3/2015

Enviar correspondencia a: Alfonso Torres Lobatón, Sur 128 N° 13 Col., COVE Delegación Álvaro Obregón, 01120, México D.F., México. drtorreslobaton@prodigy.net.mx

✚ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores

#### Abstract

Background: Laparotomies as a kind of rescue surgery represent the last chance of cure in a selected group with cervical cancer recurrent after radiotherapy. Objective: To show a 40-year institutional experience of laparotomies in patients with cervical cancer in an attempt to perform a pelvic exenteration or a class 3 hysterectomy. Material and methods: A review of cases at the Oncology Service of the Hospital General de México from 1966 to 2006. Results: Nine hundred and thirty-one laparotomies were conducted with 429 pelvic exenterations and 71 radical hysterectomies. Four hundred and thirty-one patients (46.2%) were irresectable, 73.3% of whom had a tumor outside the pelvis. Seventy-one radical hysterectomies were made and 28.1% developed major complications. Four patients died (5.6%) and 61.2% were free of disease at 30 months. Two hundred and fourteen anterior exenterations were made (49.8%), 208 total exenterations (48.4%) and 7 posterior exenterations (1.6%). Thirty percent developed major complications with a global operative mortality of 10.7% which was reduced to 3.7% in the last 6 years. Forty-eight percent of these patients were free of disease at 24 months. A total of 58.3% of the anterior exenterations and 41.7% of the total exenterations ( $p = 0.04$ ) were included in this study. Conclusion: Pelvic exenteration is an eligible surgical procedure for persistent or recurrent cervical cancer after radiation therapy.

**Key words:** rescue surgery, cervical cancer, radiotherapy, treatment failure, recurrent cancer

#### Resumen

**Introducción:** Las laparotomías destinadas a realizar algún tipo de cirugía de rescate constituyen la última oportunidad para la curación de un grupo seleccionado de pacientes con cáncer cervicouterino recurrente a radiación. **Objetivo:** Mostrar una experiencia institucional de 40 años en pacientes con cáncer cervicouterino, exploradas quirúrgicamente con el fin de realizar una exenteración pelviana o una histerectomía radical clase 3. **Material y métodos:** Revisión de la casuística del Servicio de Oncología del Hospital General de México entre los años 1966 y 2006. **Resultados:** Se realizaron 931 laparotomías con 429 exenteraciones pelvianas y 71 histerectomías radicales. Cuatrocientas treinta y un pacientes (46.2%) mostraron lesiones irresecables, de las cuales el 73.3% tenía tumor fuera de la pelvis. Se efectuaron 71 histerectomías radicales, de las cuales el 28.1% presentaron complicaciones graves. Se produjeron 4 fallecimientos (5.6%) y el 61.2% de las participantes evolucionó, a los 30 meses, sin evidencia de enfermedad. Se realizaron 214 exenteraciones anteriores (49.8%), 208 totales (48.4%) y 7 posteriores (1.6%). El 30% presentó complicaciones graves, con una mortalidad operatoria global del 10.7%, la cual descendió al 3.7% en los últimos 6 años del estudio. El 48.8% de estas pacientes tuvo un seguimiento a 24 meses sin evidencia de enfermedad. Se incluye el 58.3% de las exenteraciones anteriores y el 41.7% de las exenteraciones totales ( $p = 0.04$ ). **Conclusiones:** La cirugía radical, representada por las exenteraciones pelvianas, mantiene su vigencia en el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente o recurrente a radiación.

**Palabras clave:** cirugía de rescate, cáncer cervicouterino, radioterapia, fallo de tratamiento, cáncer recurrente

#### Introducción

El cáncer cervicouterino constituye un problema mundial de salud; ocupa el segundo lugar en frecuencia entre los tumores malignos de la mujer, con más de 500 000

casos diagnosticados cada año y 200 000 defunciones. El 75% de los diagnósticos se lleva a cabo en países en vías de desarrollo, donde se estiman incidencias hasta de un 44 por 100 000 mujeres.<sup>1-4</sup>

En México, de acuerdo con informes de la Secretaría de Salud se ha reducido la mortalidad por esta afección a partir de 1998 a un ritmo de casi 5% por año.<sup>5,6</sup> Sin embargo, por lo menos el 50% de los ingresos por cáncer cervicouterino en instituciones que manejan población sin acceso a la Seguridad Social, como el Hospital General de México,<sup>7</sup> está vinculado con las etapas avanzadas de la enfermedad, que son responsables de las más de 4 000 defunciones que año a año se registran en nuestro país. Todo ello a pesar de los avances que se han tenido en años recientes en el tratamiento de este padecimiento con la implementación de modernos equipos de radioterapia y con la incorporación de la quimioterapia mediante esquemas a base de platino como agente radiosensibilizador.<sup>2-4</sup>

Las pacientes con fracaso en la radioterapia y con tumor limitado a la pelvis son candidatas a evaluación para posibles cirugías de rescate, con la condición de que su reserva funcional sea óptima y que estén dispuestas a tolerar procedimientos quirúrgicos que conllevan una morbilidad de hasta un 60%, cifras de mortalidad operatoria que en algunas series alcanzan el 10% y un seguimiento a 5 años sin evidencia de enfermedad, que en la mayor parte de las publicaciones no rebasa el 45%.<sup>8-14</sup>

En esta comunicación se muestran 40 años de experiencia del Servicio de Oncología del Hospital General de México Organismo Descentralizado (OD) en el abordaje quirúrgico de pacientes con cáncer cervicouterino invasor sometidas inicialmente a radioterapia, en quienes se obtuvo fracaso con esta forma de tratamiento y fueron sometidas a exploración quirúrgica con miras a realizar una cirugía de rescate consistente en exenteraciones pelvianas<sup>8-14</sup> o, en casos muy seleccionados, a una histerectomía radical clase 3.<sup>15,16</sup>

## Material y métodos

Entre el 1 de enero de 1966 y el 31 de diciembre del 2006, en el Servicio de Oncología del Hospital General de México OD se laparotomizaron 931 pacientes con cáncer cervicouterino persistente o recurrente a radioterapia, con óptima reserva funcional y tumor limitado a la pelvis por hallazgos de exploración clínica y estudios de imágenes, con la finalidad de realizar en ellas una cirugía de rescate como última posibilidad para obtener el control de la enfermedad.

Previo preparación intestinal, se realizó una laparotomía media supraumbilical e infraumbilical y se llevó a cabo una evaluación de las cavidades abdominal y pelviana. Cuando se demostró actividad tumoral fuera de la pelvis, se tomó biopsia transoperatoria del o los tejidos sospechosos de malignidad y se procedió a iniciar la disección ganglionar pelviana por el lado más afectado por el tumor (Figura 1). Con informe positivo para metástasis, se dio por terminada la intervención quirúrgica y, en el resto de las pacientes, se completó la disección ganglionar.

En ausencia de tumor parametrial y con separación de vejiga y recto sin dificultad, se procedió a realizar una histerectomía radical clase 3,<sup>2,3</sup> mediante el pinzamiento, corte y ligadura de los ligamentos uterosacros en la vecindad del recto y posteriormente a separar ambos uréteres del tejido parametrial y paracervical hasta unos 2 cm antes de su entrada a la vejiga, extrayendo de esta manera el espécimen y dejando un margen suficiente a la vagina.

En el resto de las pacientes la pieza se extrajo en un bloque, con la extirpación de la vejiga (exenteración anterior; Figura 2), el recto (exenteración posterior), o ambas estructuras (exenteración total; Figura 3). En algunos ca-

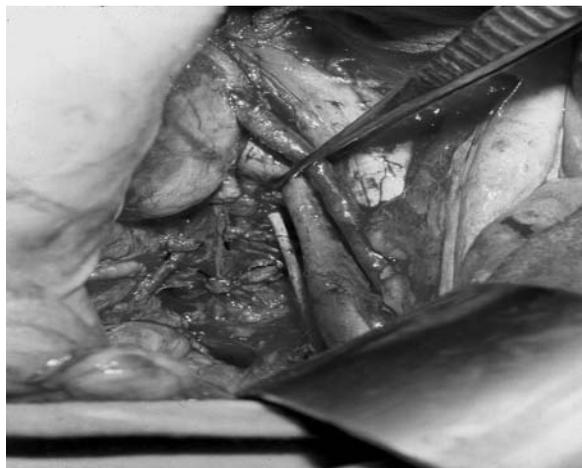


Figura 1. Discección ganglionar pelviana, con sección de las ramas anteriores del plexo hipogástrico.

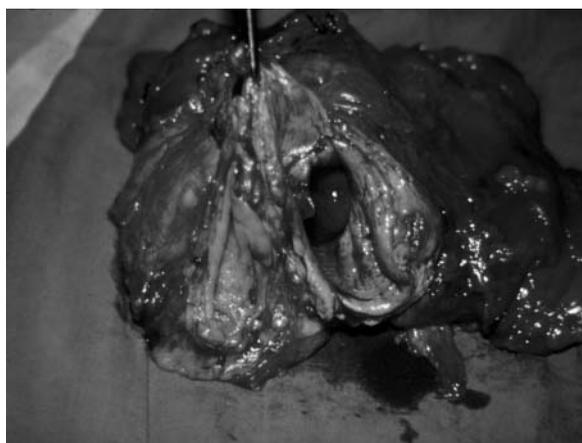


Figura 2. Producto de una exenteración pelviana total. Se muestra en la parte central la neoplasia, en el lado derecho de la figura la vejiga urinaria y en el izquierdo, el recto.

sos fue necesario llevar a cabo un tiempo perineal para la extracción completa del espécimen. En esta serie, la infiltración a la pared y al piso de la pelvis se consideró como una contraindicación para continuar la cirugía.

La reconstrucción de la vía urinaria se realizó mediante un segmento desfuncionalizado del íleon terminal (conducto de Bricker; Figura 4), o bien mediante un segmento desfuncionalizado del recto sigmoideo (conducto sigmoideo). Algunos casos fueron resueltos con derivaciones urinarias continentales. En las exenteraciones totales y posteriores se llevó a cabo una colostomía definitiva (Figura 5). En las pacientes tratadas con histerectomía radical se colocó un drenaje *Penrose* en el lecho, mientras que en las exenteradas se dejó una compresa en el piso pelviano, que se retiró a las 36 horas. Las pacientes exenteradas permanecieron hospitalizadas en la unidad de cuidados intensivos durante un mínimo de 72 horas y todas recibieron protección con antibióticos.

Las variables analizadas en el estudio incluyeron: aspectos clínico patológicos de las pacientes, tipos de cirugía realizada, morbimortalidad operatoria y resultados del tratamiento quirúrgico por tipo de cirugía. Para fines del análisis, los resultados en cuanto a la frecuencia con que se realizaron histerectomías radicales y la evaluación de la mortalidad operatoria de la serie global se dividieron en 3 períodos: el primero, de 1966 a 1979, el segundo, de 1980 a 1989 y el tercero, de 1990 a 2006.



Figura 3. Lecho quirúrgico en una paciente sometida a una exenteración pélvica total.

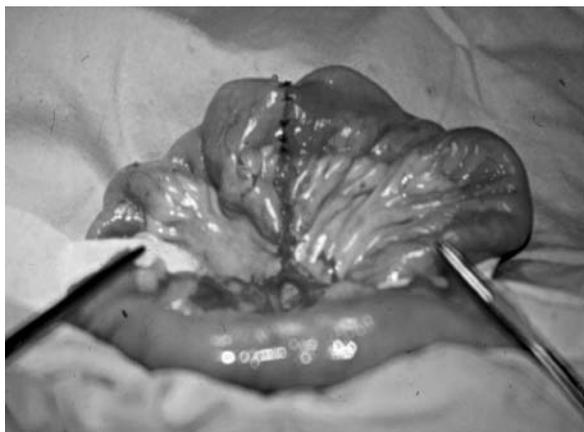


Figura 4. Segmento desfuncionalizado de íleon donde se llevarán a cabo las anastomosis ureterales.

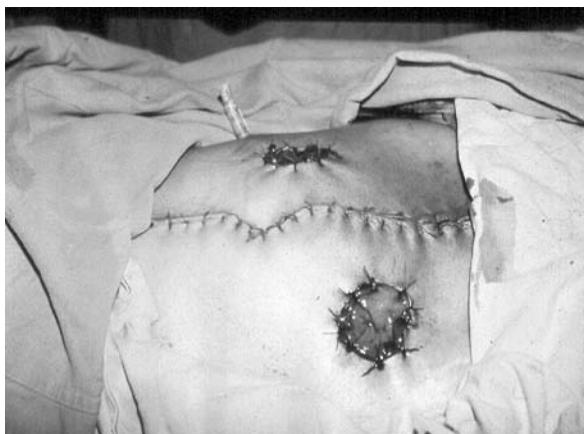


Figura 5. Estoma del conducto ileal (lado derecho) y de la colostomía (lado izquierdo).

Los resultados obtenidos fueron sometidos a análisis estadístico mediante el programa Epi-Info versión 6.04. Se utilizaron las pruebas de la *t* de Student y de *chi* al cuadrado.

## Resultados

En 500 pacientes de las 931 laparotomizadas se efectuaron intervenciones con fines de curación (53.7%) y en 431 se demostró la presencia de tumores irresecables, de las cuales el 73.3% tenía un tumor fuera de la pelvis.

Las características clínico-patológicas de las 500 pacientes tratadas con cirugía radical se muestran en la Tabla 1. La paciente más joven tenía 23 años y la de mayor edad,

Tabla 1. Aspectos clínico-patológicos en 500 pacientes.

Variable	Nº casos	Porcentaje (%)
<b>Edad</b>		
21-30	18	3.6
31-40	148	29.6
41-50	180	36.0
51-60	115	23.0
61-70	32	6.4
71-80	7	1.4
< 23, > 75, media: 45 años		
<b>Afección</b>		
Cáncer epidermoide	454	91.0
Adenocarcinoma	46	9.2
<b>Estadios</b>		
I	27	5.4
II	180	36.0
III	164	32.8
IV	54	10.8
No clasificables	75	15.0
<b>Esquema de radioterapia</b>		
Ciclo pélvico*	302	60.4
Teleterapia**	137	27.4
Radioterapia fuera del servicio	61	12.2

\*Radioterapia externa: 45-50 Gy + material radioactivo intracavitario: 30-35 Gy.

\*\*Radioterapia externa.

75 años. La media de edad fue de 45 años. El 90.8% curaba con carcinomas epidermoides y el 94.6% de las enfermas mostró lesiones avanzadas al ingreso al Servicio. En cuanto a los esquemas de radioterapia administrados, el 60.4% de las pacientes recibió un ciclo pélvico de radioterapia como tratamiento de base (Tabla 1).

Las cirugías radicales llevadas a cabo incluyeron 429 exenteraciones pélvicas (85.8%) y 71 histerectomías radicales (14.2%).

## Histerectomías radicales

Se efectuaron 50 histerectomías radicales en el período 1966-1979 (50/351; 14.2%), 10 en el período 1980-1989 (10/331; 3.0%) ( $p < 0.05$ ) y 11 entre 1990 y 2006 (11/249; 4.4%) ( $p > 0.05$ , al comparar los dos últimos grupos).

La duración de los procedimientos quirúrgicos varió entre 2.30 h y 5 h, con un promedio de 3 h. La menor cantidad de sangrado transoperatorio fue de 300 cc y la mayor de 2 800 cc, con un promedio de 800 cc. La estadía hospitalaria varió entre 4 y 60 días, con un promedio de seis.

Treinta y dos pacientes tuvieron complicaciones en el posoperatorio (45.0%), de las cuales 20 (28.1%) se consideraron graves. Entre éstas se incluyen: fístula vesicovaginal en 8 pacientes (11.2%), fístula ureterovaginal en 5 (7.0%), fístula rectovaginal en 4 (5.6%), bronconeumonía en 2 (2.8%) y obstrucción intestinal en 1 (1.4%). El 90% de estas complicaciones (18 casos) se observaron en la primera serie. Las cifras de mortalidad posoperatoria fueron del 5.6% (4 pacientes) y todos los decesos ocurrieron en el período de 1966 a 1979.

Hubo una evolución sin evidencia de enfermedad, con una media de 30 meses, en 30 de 49 pacientes que tuvieron seguimiento (61.2%). Veintidós de las 71 enfermas (30.9%) abandonaron sus controles, sin evidencia de enfermedad, durante los primeros meses que siguieron a la cirugía y no fueron consideradas para los resultados finales.

## Exenteraciones pélvicas

Se realizaron 214 exenteraciones anteriores, 208 exenteraciones totales y 7 posteriores. El 82.9% de las deriva-

ciones urinarias consistió en conductos ileales (Figuras 4 y 5) y el 16.3% a conductos sigmoideos (Figura 6). Únicamente en 3 pacientes (0.6%) se realizaron derivaciones urinarias continentales.<sup>17</sup>

La duración de los procedimientos quirúrgicos varió entre 2.45 h y 6.30 h, con un promedio de 4.30 h. El promedio de pérdida sanguínea fue de 1 200 cc, con rangos que oscilaron entre 400 y 7 500 cc. La estancia hospitalaria varió entre 7 y 61 días, con un promedio de 14 días.

El 49.1% de las pacientes presentó complicaciones en el posoperatorio. El 30% de éstas (129 pacientes) se consideraron como graves; las más relevantes fueron las relacionadas con dehiscencia de las suturas ureterales en 45 pacientes (10.4%), las intestinales en 26 (6.0%) y la sepsis en 22 (5.1%).

La mortalidad posoperatoria observada en esta serie fue del 10.7%. Para las exenteraciones totales la cifra fue del 12.0% y el 8.8% para las exenteraciones anteriores ( $p > 0.05$ ). El análisis de la mortalidad, de acuerdo con las diferentes épocas del estudio, mostró en la serie de 1966 a 1979 un porcentaje del 15.7%, el cual descendió al 3.7% para los últimos 6 años del análisis ( $p = 0.02$ ).

Ciento veintidós pacientes (28.4%) de las 429 intervenidas abandonaron su seguimiento, sin evidencia de enfermedad, durante los primeros meses que siguieron a la cirugía y no fueron tomadas en cuenta para los resultados finales. De las 307 enfermas restantes, en 157 (51.1%) se demostró fracaso de la cirugía, mientras que 150 (48.8%) evolucionaron de 1 a 20 años (promedio de 24 meses) sin evidencia de enfermedad.

Entre las pacientes tratadas con exenteraciones pelvianas anteriores, el 58.3% evolucionó sin evidencia de enfermedad, al igual que el 41.7% de las sometidas a exenteraciones pelvianas totales ( $p = 0.04$ ) y el 0% de las tratadas con exenteraciones pelvianas posteriores. Los resultados del tratamiento en las pacientes sometidas a cirugías radicales se muestran en la Tabla 2.

### Recurrencias tumorales

En 126 pacientes de la serie global se demostró fracaso del tratamiento por la aparición de recurrencias tumorales, y en 97 casos (76.9%) se obtuvo información respecto a su ubicación. Éstas se presentaron entre 4 y 36 meses después de la cirugía, con un promedio de 10 meses. En 68 pacientes (70.1%) fueron locales o regionales y en 29 (29.8%), a distancia. Las localizaciones fueron: pulmón: 11 (38%); ganglios inguinales: 8 (27.5%); ganglios supraclaviculares: 5 (17.2%); hueso: 3 (10.3%); pared abdominal y carcinomatosis: 1 cada uno (3.4%).

### Discusión

Se acepta en la bibliografía internacional que la cirugía constituye el último recurso terapéutico disponible para el control de los tumores avanzados de la pelvis, en los cuales han fracasado los procedimientos terapéuticos convencionales para su erradicación.<sup>8-14</sup> El cáncer cervicouterino avanzado encabeza la lista de padecimientos con los que se ha ganado más experiencia mediante intervenciones quirúrgicas para este tipo de cuadro, a partir de las publicaciones de Brunschwig a fines de la década de 1940.<sup>12,17,18</sup>

Las elevadas cifras de mortalidad operatoria registradas inicialmente para intervenciones como las exenteraciones pelvianas por cáncer cervicouterino, se han logrado reducir a lo largo de los años gracias al mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, a la mejor selección de las pacientes candidatas a estas cirugías, a los avances

**Tabla 2.** Cirugías radicales. Evolución sin evidencia de enfermedad.

Procedimiento	Nº de casos	Porcentaje
Histerectomía radical*	30/49	61.2
Exenteración anterior**	87/149	58.3***
Exenteración total**	63/151	41.7***
Exenteración posterior	0/7	-
<b>Total</b>	<b>180/356</b>	<b>50.5</b>

Promedio de seguimiento: \*30 meses; \*\* 24 meses.  
\*\*\*  $p = 0.04$ .

de las técnicas quirúrgicas, a una mayor disponibilidad de antibióticos y a los exhaustivos cuidados posoperatorios implementados en estos casos.<sup>8-14</sup>

Las pacientes con lesiones centrales y sin participación parametrial pueden ser consideradas para histerectomías radicales,<sup>15,16</sup> siempre y cuando la separación de los tabiques vesicovaginal y rectovaginal se lleve a cabo sin dificultad, situación que ocurrió en el 7.6% de las pacientes laparotomizadas del presente estudio y en el 14.2% de las candidatas a cirugía radical. Son pocos los artículos que hacen referencia a esta intervención<sup>15,16</sup> y algunas instituciones prefieren llevar a cabo histerectomías adyuvantes o complementarias ante la sospecha de tumor central residual luego de la radioterapia.<sup>19</sup>

Un porcentaje de casos explorados quirúrgicamente cursará con lesiones irreseccables, lo que demuestra que es la laparotomía la que determinará qué pacientes podrán beneficiarse con la cirugía radical.<sup>12,14</sup> Revisiones de la bibliografía como las efectuadas por López y col.<sup>17</sup> muestran que la valoración quirúrgica intraoperatoria resulta fundamental para la realización de la cirugía, y que hasta en un 30% de los casos el procedimiento será abortado por lesiones localmente irreseccables o por diseminación fuera de la pelvis.

Setenta y un pacientes de esta serie fueron candidatas a histerectomía radical y 50 de estas cirugías (70.4%) se realizaron en el período 1966-1979. En ellas se registraron elevadas cifras de morbilidad operatoria,<sup>20</sup> lo que nos obligó a ser más cautelosos en la indicación para realizar este procedimiento, por lo que en los períodos subsiguientes se llevó a cabo un número menor de estas intervenciones. El 28.1% de los procedimientos cursó con complicaciones graves, las más comunes de las cuales fueron las fístulas vesicovaginales (11.2%), las ureterovaginales (7%) y las rectovaginales (5.6%). Cuatro pacientes (5.6%) fallecieron en el posoperatorio y todas las defunciones se registraron en el período 1966-1979. El 61.2% de esta serie, tuvo una media de seguimiento de 30 meses, sin evidencia de enfermedad.

Coleman y col.<sup>15</sup> informaron una serie de 50 histerectomías radicales para el cáncer cervicouterino, con una supervivencia a 5 años del 72% y una morbilidad del 42%. El 28% de sus pacientes presentó fístulas vesicovaginales o rectovaginales y el 22% cursó con lesiones ureterales. Registraron un fallecimiento. En la serie de Maneo y col.,<sup>16</sup> con 34 casos, la supervivencia a 5 años fue del 49%, y el 44% de sus pacientes presentó complicaciones graves.

En cuanto a las exenteraciones pelvianas, en esta serie se realizaron con la misma frecuencia exenteraciones anteriores que totales, y en el 82.2% las derivaciones urinarias fueron resueltas con conductos ileales, procedimiento elegido por la mayoría de los autores para pacientes previamente sometidas a radiación.<sup>13,18,21</sup>

El 49.1% de los casos cursó con complicaciones posoperatorias, de las cuales el 30% se consideraron como serias. Las más graves estuvieron relacionadas con dehiscencia de las suturas de las anastomosis. Las cifras globa-

les de complicaciones operatorias y el tipo de éstas fueron similares a las de algunos informes de la bibliografía consultada.<sup>10,11,14</sup> Destacamos que algunos autores han publicado hasta un 70% de complicaciones en sus series.<sup>9,13,21</sup>

El análisis de la mortalidad operatoria para estos procedimientos mostró un porcentaje global del 10.7%, que descendió del 15.7% entre 1966 y 1979 al 3.7% en el período 2000-2006 ( $p = 0.02$ ). Este último valor lo atribuimos a una mejor selección de pacientes, a la disponibilidad de un mayor número de antibióticos y a que rutinariamente estas mujeres pasan sus primeros días de posoperatorio en el área de cuidados intensivos del servicio.

Se ha documentado que la mortalidad operatoria de las exenteraciones pelvianas llegó a ser, en sus inicios, del 20%<sup>17,18</sup> y que las cifras fueron disminuyendo a partir de la década de 1970, con la existencia de informes e años recientes de mortalidad menor del 5%.<sup>9,11,14</sup>

Una revisión de la bibliografía que incluyó los años 1995 a 2006 realizada por el grupo de Ginecología Oncológica del Hospital MD Anderson, con 411 exenteraciones por cáncer cervicouterino, indicó cifras de morbilidad grave del 29% y una mortalidad del 5%. Este último dato contrasta con los informes de mortalidad operatoria del 17.4% en 1 350 casos entre los años 1948 y 1974.<sup>12</sup>

En la presente serie se obtuvo una evolución a 2 años, sin evidencia de enfermedad, en el 48.8% de las pacientes que tuvieron seguimiento. En nuestra institución, un buen número de pacientes procede del interior del país y la mayor parte pertenece a población carente de seguridad social, por lo que resulta difícil obtener un adecuado seguimiento una vez que son citadas a sus controles al cicatrizar la herida quirúrgica. Lo anterior justifica las deserciones sin evidencia de enfermedad observadas en el 28.4% de nuestros casos.

El análisis a nivel internacional, entre 1995 y 2006, de 411 pacientes con cáncer cervicouterino persistente o recurrente a radiación tratadas con exenteraciones pelvianas mostró, de acuerdo con Chiva y col., una supervivencia a 5 años del 42.8%.<sup>12</sup> Autores como Maggioni y col. del Instituto de Oncología en Milán,<sup>13</sup> comunicaron en 2009 un seguimiento a 5 años sin evidencia de enfermedad del 52% para 62 pacientes con cáncer cervicouterino recurrente o persistente a radiación. Las cifras indicadas en la bibliografía oscilan entre un 20% y 60%.<sup>10,11,14,21,22</sup>

En cuanto a los resultados del tratamiento por tipo de exenteración realizada, algunas series destacan que la exenteración anterior tiene un mejor pronóstico que la

total, pues la resección del recto presupone una mayor carga tumoral y se acompaña de una mayor morbimortalidad operatoria.<sup>23,24</sup> Fleisch y col. publicaron en 2007 la experiencia de la Universidad de Duesseldorf, Alemania, con 203 exenteraciones pelvianas por cánceres pelvianos avanzados, de los que el 65.5% fueron cánceres de cérvix. No encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la evolución con los tipos de exenteración realizados, aunque no especifican la afección motivo de la intervención.<sup>21</sup>

Como se verifica en los resultados del presente estudio, la evolución sin evidencia de enfermedad para las exenteraciones anteriores fue del 58.3% frente al 41.7% para las totales. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

La experiencia aquí comunicada abarca un período de 40 años y se limita a pacientes con cáncer cervicouterino recurrente o persistente a radiación, operadas en una institución a la que sigue acudiendo un gran número de pacientes con lesiones avanzadas, razón por la que estos importantes procedimientos terapéuticos aún tienen vigencia, no obstante el empleo de equipos de radioterapia modernos y sofisticados y, en años recientes, el haber agregado a la quimioterapia esquemas a base de platino como agente radiosensibilizador.

## Conclusiones

El 91% de las pacientes laparotomizadas, durante los 40 años analizados, cursaban con lesiones avanzadas. En el 46.2% de las enfermas no fue posible llevar a cabo una cirugía de rescate. El 73.3% de estas pacientes cursó con un tumor fuera de la pelvis. En 71 de 500 mujeres sometidas a cirugía de rescate 14.2% se llevó a cabo una histerectomía radical. El 28.1% de estas enfermas presentó complicaciones graves, el 5.6% falleció como consecuencia de éstas y el 61.2% tuvo una media de seguimiento de 30 meses, sin evidencia de actividad tumoral.

Se realizaron 429 exenteraciones pelvianas; el 30% de las pacientes cursó con complicaciones graves y el 10.7% falleció a consecuencia de éstas. Las cifras de mortalidad operatoria descendieron del 15.7% en el período 1966-1979 al 3.7% en el período 2000-2006 ( $p = 0.02$ ).

Se obtuvo una media de seguimiento a 24 meses, sin evidencia de enfermedad, en el 48.8% de las pacientes exenteradas. La cifra incluyó 87/149 exenteraciones anteriores (58.3%) y 63/151 exenteraciones totales (41.7%) ( $p = 0.04$ ).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Lista de abreviaturas y siglas

OD, Organismo Descentralizado

### Cómo citar este artículo

Torres Lobatón A, Román Bassaure E, Hernández Aten D. Cirugía radical en cáncer cervicouterino persistente o recurrente a radiación: experiencia con 500 pacientes. *Trabajos Distinguidos Oncología* 23(5):4-9, May 2015.

### How to cite this article

Torres Lobatón A, Román Bassaure E, Hernández Aten D. Radical surgery for persistent or recurrent cervical cancer after radiation therapy: an experience with 500 patients. *Trabajos Distinguidos Oncología* 23(5):4-9, Mayr 2015.

### Autoevaluación del artículo

El cáncer cervicouterino constituye un problema mundial de salud; ocupa el segundo lugar en frecuencia entre los tumores malignos de la mujer, con más de 500 000 casos diagnosticados cada año y 200 000 defunciones.

#### ¿Cuál de estas estrategias puede indicarse en pacientes con cáncer de cérvix limitado a la pelvis y con fracaso de la radioterapia?

A, Las cirugías de rescate; B, La poliquimioterapia; C, La monoterapia con pemetrexed; D, Todas son opciones aceptadas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/128897](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/128897)

#### Bibliografía

- Stewart WB, Kleihues P. Cervical Cancer In: World Cancer Report. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. IARC Press, Lyon France; 2003. Pp. 215-216.
- Eifel JP, Berek SJ, Markman AM. Cancer of the Cervix. En: Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia USA; 2008. Pp. 1496-1497.
- Hacker FN, Friedlander LM. Cancer cervical En: Berek and Hacker Oncología Ginecológica. 5a. Edición. Lippincott Williams & Wilkins, Barcelona España; 2010. Pp. 341-376.
- Hughes HS, Steller AM. Radical Gynecologic surgery for Cancer. Surg Oncol Clin N Am 14:607-631, 2005.
- Cáncer cervicouterino. Salud México SS; 2004. Pp. 34-35.
- INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos Nacionales. Defunciones. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. [www.inegi.gob.mx](http://www.inegi.gob.mx). 2008. p.1.2.
- Torres LA, Gómez GG, Piñón CR, Torres RA, Ortiz LJ, et al. Cáncer cervicouterino en el Hospital General de México OD. Frecuencia de sus Etapas clínicas. GAMO 6:28-32, 2007.
- Mansour ALZ, Verschraegen. Locally advanced cervical cancer: What is the Standard of care? Curr Opin Oncol 22:503-512, 2010.
- Schneider A, Köhler Ch, Erdemoglu E. Current developments for pelvic exenteration in gynecologic oncology. Curr Op in Obstet and Gynecol 21:214-219, 2009.
- Ferenschild JTE, Vermaas M, Verhoef C, Anink CA, Kirkels JW, Eggermont MME, et al. Total Pelvic Exenteration for Primary and Recurrent Malignancies. World J Surg 33:1502-1508, 2009.
- Fotopoulou C, Neuman U, Kraetschell R, Scheffold JC, Weidemann H, Lichtenegger W, Sehouli J. Long-term clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced gynecological malignancies. J Surg Oncol 101:507-12, 2010.
- Chiva ML, Lapuente F, González CL, González MA, Rojo A, García FJ, Carballo N. Surgical treatment of recurrent Cervical cancer: State of the art and new achievements. Gynecol Oncol 110:566-569, 2008.
- Maggioni A, Roviglioni G, Landoni F, Zanagnolo V, Pelretti M et al. Pelvic exenteration: Ten year experience at European Institute of Oncology in Milan: Gynecol Oncol 114:64-68, 2009.
- Marnitz S, Dowdy S, Lanowska M, Schneider A, Podratz K, Köhler Ch. Exenterations 60 years US and German Gynecologic Oncology Centers. Int J Gynecol Cancer 19:974-977, 2009.
- Coleman LR, Keeney DE, Freedman SR, Burke WTh, Eifel JP, Rutledge NF. Radical Hysterectomy for Recurrent Carcinoma of the Uterine Cervix after Radiotherapy. Gynecol Oncol 55:29-35, 1994.
- Maneo A, Lanndoni F, Cormio G, Colombo A, Mangioni C. Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. Int J Gynecol Cancer 9:295-301, 1999.
- Lopez JM, Barrios L. Evolution of pelvic exenteration. Surg Oncol Clin of North Am 14:587-606, 2005.
- Lopez JM, Spratt SJ. Exenterative pelvic surgery. J Surg Oncol 72:102-114, 1999.
- Ota T, Takeshima N, Tabata T, Hasumi K, Takizawa K. Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy. Br J Cancer 99:1216-1220, 2008.
- Torres LA, Ceron GM, Mandujano M, Diaz RL. Histerectomía radical en el tratamiento del cáncer cervicouterino recurrente a radiación. Ginecol Obstet Mex 51:7-12, 1983.
- Fleisch MC, Panke P, Beckmann MW, Schnuerch HG, et al: Predictors for Long-term survival after Interdisciplinary Salvage surgery for advanced or recurrent Gynecologic Cancers. J Surg Oncol 95:476-484, 2007.
- Jeong Y P, Hyuck J Ch, Seung YJ, Jinsoo Ch, et al. The Role of Pelvis Exenteration and reconstruction for Treatment of advanced or recurrent Gynecologic Malignancies: Analysis of risk Factors Predicting recurrence and survival. J Surg Oncol 96:560-568, 2007.
- Hatch DK, Shingleton MH, Soong SJ, Baker BV, et al. Anterior pelvic exenteration. Gynecol Oncol 31:205-213, 1988.
- Curry LS, Nahhas AW, Jashan EA, Whitney WCh, et al. Pelvic exenteration a 7 year Experience. Gynecol Oncol 11:119-123, 1981.

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## 1 - Señalización Oncogénica de KRAS en Cáncer de Páncreas

Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D

Technische Universität München, Munich; German Cancer Consortium (DKTK) and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg; Alemania

[Oncogenic KRAS Signalling in Pancreatic Cancer Open]

British Journal of Cancer 111(5):817-822, Ago 2014

*La señalización oncogénica de KRAS es el estímulo principal para la aparición del adenocarcinoma de páncreas; esta vía se caracteriza por la activación de varios efectores, interconectados a distintos niveles por señalización cruzada y circuitos de retroalimentación. La comprensión de los requerimientos de las distintas señales es fundamental para diseñar objetivos terapéuticos eficaces y específicos de cada enfermedad.*

El adenocarcinoma ductal del páncreas (ACDP) es la forma más frecuente del cáncer de páncreas y aparece luego de la metaplasia ductal o acinar, seguida por lesiones precursoras como la neoplasia intraepitelial, la neoplasia mucinosa papilar intraductal, la neoplasia mucinosa cística y las lesiones planas atípicas. En más de 90% de los casos de ACDP hay mutaciones que activan KRAS, que representan las alteraciones genéticas más frecuentes y tempranas en esta enfermedad, puesto que se detectan incluso en las lesiones de neoplasia intraepitelial 1A. El protooncogén KRAS codifica una enzima pequeña que alterna entre estados de activación o inactividad con la unión de GTP o GDP, respectivamente. En general, las mutaciones que activan KRAS asociadas con el ACDP son puntuales en el codón G12 (98% de los casos), o en G13 o Q61, y alteran la actividad GTPasa de esta proteína, lo que bloquea la interacción entre KRAS y las proteínas que activan la GTPasa (GAP). Esto provoca la activación constitutiva de KRAS y la estimulación persistente de vías de señalización descendente que desencadenan la aparición del tumor, como la proliferación sostenida, la reprogramación metabólica, la inhibición de la apoptosis, el remodelado del ambiente tumoral, la evasión de la respuesta inmunitaria, la migración celular y las metástasis. La baja tasa de progresión de la enfermedad desde lesiones precursoras hasta ACDP invasivo sugiere que parece necesario que aparezcan otras anomalías genéticas para que el cuadro sea más grave, en tanto que en un modelo con animales esto se vio favorecido por la introducción de mutaciones de inactivación de los genes supresores tumorales *Cdkn2a*, *Trp53* o *Dpc4/Smad4*, anomalías

frecuentemente observadas en los seres humanos cuando hay progresión de la enfermedad.

Existen pruebas de que la actividad oncogénica continua de KRAS es necesaria para la progresión y el mantenimiento del ACDP, además del crecimiento de lesiones metastásicas. Las células tumorales individuales pueden permanecer quiescentes durante mucho tiempo luego de la inactivación de KRAS, pero su reactivación se asoció con la progresión rápida de la enfermedad. Estos hallazgos señalan el papel de KRAS como posible objetivo terapéutico es importante; no obstante, muchas células de ACDP resisten la inactivación de KRAS, lo que se asoció con la transición de epitelios a mesénquima.

El ACDP es una enfermedad sumamente heterogénea en cuanto a sus subtipos moleculares, por lo que sólo algunos pacientes se beneficiarían con la inhibición de KRAS. En un estudio de perfiles de expresión génica se halló que había tres subtipos bien diferenciados: el clásico, con gran expresión de genes epiteliales y fuerte dependencia de la activación constitutiva de KRAS (presente en 41.2% de las muestras analizadas); el casi mesenquimático (presente en 36.5% de los casos) y el tipo exocrino (presente en 22.3% de los pacientes). Los principales intentos para interferir directamente con la señalización de KRAS han fracasado, por lo que se considera un objetivo contra el que es difícil actuar. Un nuevo enfoque reside en identificar y atacar efectores posteriores de la vía.

### Vías de efectores de la señalización KRAS

La señalización por KRAS es sumamente compleja y dinámica e involucra muchos efectores, como la vía Raf/Mek/Erk, PI3K/Pdk1/Akt, RalGDS/p38MAPK, Rac y Rho, Rassf1, NF1, p120GAP y PLC épsilon. La señalización oncogénica de KRAS en ACDP parece depender de tres vías principales: Raf/Mek/Erk, PI3K/Pdk1/Akt y RalGEF. Algunos hallazgos recientes en ratones revelaron que el inicio del cáncer de páncreas, la progresión y el mantenimiento dependen de la capacidad de las células tumorales de mantener en forma autónoma la señalización de Kras, PI3K y Pdk1. En un modelo, la señalización por Pdk1 y Akt no requirió la activación de Kras para la aparición del cáncer. La inactivación de la vía Pdk1 parece evitar la aparición de ACDP, incluso en la forma intraepitelial, mientras que la activación de la vía de la MAP quinasa, por mutaciones en *Braf*, sería suficiente para desencadenar cambios neoplásicos en el páncreas. A pesar de que Raf es importante para la aparición del cáncer de pulmón de células no pequeñas, no se detectó un papel importante de esta vía en el cáncer de páncreas. La vía RalGEF es necesaria para la transformación neoplásica inducida por RAS de varios tipos de células, incluidos los ACDP. La inhibición de la quinasa 5 dependiente de ciclinas tiene efecto



Información adicional en [www.siicalud.com](http://www.siicalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

antitumoral sobre las líneas celulares de ACDP por mutaciones en KRAS, probablemente por reducción de la señalización por RAS y RAL.

El efecto terapéutico de los inhibidores de las vías efectoras de KRAS probablemente varíe en forma considerable entre los distintos tipos de tumores inducidos por esta vía. Por ejemplo, en el ACDP, la vía depende de manera completa de la señalización de Pdk1, a diferencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas. En el ACDP inducido por KRAS, un inhibidor de PI3K clase IA podría bloquear en forma eficaz la progresión de tumores, pero esta señalización parece ser específica de cada tejido, por lo que no se debe extrapolar la eficacia de un tratamiento a tumores inducidos por KRAS en otros órganos.

### Señalización cruzada y relación entre KRAS y la inflamación y el ambiente tumoral

Es sabido que existen circuitos de señalización autocrina y paracrina que son amplificadores importantes de la señalización de Kras en varios tipos de tumores. En modelos de ratones con ACDP, la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR [*epidermal growth factor receptor*]) por un mecanismo de retroalimentación positiva autocrina es fundamental para la inducción de metaplasia acinar y ductal y las lesiones intraepiteliales, puesto que se cree que intensifica la señalización de Kras a un nivel necesario para la transformación de las células acinares del páncreas. Sin embargo, otras alteraciones genéticas, como la pérdida de función de p53, se asociaron con la aparición de ACDP, incluso sin expresión del EGFR, y se desconoce si este mediador es necesario para el mantenimiento del cáncer. En un estudio, el tratamiento con el inhibidor del EGFR erlotinib se asoció con beneficios en menos del 10% de los individuos con ACDP.

En células tumorales se observó persistencia de los circuitos de retroalimentación negativa entre KRAS y varias vías descendentes, lo que representa un mecanismo de presión de selección para las células con mutaciones en moduladores de estas vías. La retroalimentación negativa explica la dependencia de los oncogenes para mantener la fuerza que contrarresta la inhibición intrínseca. Es por esto que se debe tener cuidado con el diseño de estrategias terapéuticas, puesto que la inhibición de las oncoproteínas de algunas vías efectoras podría reducir la retroalimentación negativa y favorecer las señales tumorales. Por ejemplo, la inhibición selectiva de BRAF reduce el bloqueo de EGFR, lo que estimula la proliferación de las células de cáncer de colon mediante la vía PI3K/Akt, mientras que el bloqueo de BRAF en las células de melanoma inhibe eficazmente la inducción de MAPK, sin afectar la activación de EGFR. La relación de inhibición entre las vías PI3K/Akt y MAPK a nivel de AKT y RAF modula la proliferación en las células de los seres humanos, interacción que depende de varios parámetros, como el tipo de célula y la activación de RTK. Mek1 es fundamental para la actividad del complejo MAGI1/Mek1/PTEN, que regula por disminución la señalización por PI3K. La inhibición de la vía MAPK podría interferir con la función de

supresión tumoral de PTEN y desencadenar la activación de la vía de PI3K, como se observa en pacientes con ACDP, en tanto que en modelos en ratones se asoció con la amplificación de la vía PI3K/Akt y la aceleración de la formación de tumores. La mayor señalización de la vía del factor nuclear kappaB asociada generó, además, cambios en el microambiente que favorecen la formación de tumores.

El papel del microambiente tumoral en el ACDP parece importante y podría determinar las vías de señalización específicas de cada tejido por la activación paracrina de los receptores específicos de citoquinas. En este tipo de cáncer se observan reacciones desmoplásticas importantes que lo distinguen de otros tumores relacionados con KRAS y existe un microambiente fibroinflamatorio que promueve la progresión neoplásica por estimulación paracrina; además, el papel de los fibroblastos activados y las células estrelladas e inmunitarias es importante. La inactivación de KRAS oncogénico en estadios tempranos de la neoplasia revierte completamente estos cambios, por lo que se asociaron con esta vía de señalización. La inflamación crónica por factores ambientales o genéticos incrementa considerablemente el riesgo de cáncer de páncreas, quizá por la alteración de la respuesta inmunitaria antitumoral debido a la infiltración de linfocitos T regulatorios inmunosupresores y células supresoras derivadas de las células mieloides. Estas células favorecen la activación de las células estrelladas y los fibroblastos que generan remodelación fibrótica del páncreas, que estimula la señalización oncogénica de KRAS.

### Reprogramación metabólica por KRAS oncogénico y nuevas estrategias de tratamiento

Las células tumorales metabolizan 10 veces más glucosa que lactato, en comparación con las células sanas, lo que se denomina glucólisis aerobia, un fenómeno que podría aprovecharse para el tratamiento. Las células tumorales pancreáticas dependen, además, de un tipo específico de metabolismo de la glutamina, diferente del de las células sanas.

La quimioterapia tradicional tiene efecto limitado sobre el cáncer de páncreas y las vías de MAPK y PI3K/PDK1/AKT representan objetivos interesantes para la intervención terapéutica, en especial porque existen inhibidores clínicamente disponibles, que en la actualidad están siendo evaluados en ensayos clínicos. En tumores genéticamente diseñados, iniciados por KRAS, y en modelos de xenotransplante de pacientes con ACDP, el bloqueo de la señalización por PI3K inhibe en forma eficaz el crecimiento *in vivo*. La combinación de la inhibición de MEK 1 y MEK 2 y AKT podría evitar la activación compensatoria de PI3K/AKT, que aparece cuando se inhibe sólo MEK 1 y MEK 2, pero la inhibición de dos vías podría ser más tóxica que el uso de un único fármaco, excepto que se empleen efectores específicos de tejidos necesarios para la activación de ambas vías. La inhibición directa de KRAS en pacientes con ACDP también podría ser una estrategia adecuada, pero el intento para diseñar inhibidores ha sido infructuoso por ahora.

## Conclusiones

La señalización oncogénica de KRAS es el estímulo principal para la aparición de ACDP; esta vía es muy compleja y se caracteriza por la activación de varios efectores, que están interconectados en distintos niveles por señalización cruzada y circuitos de retroalimentación. Las redes de señalización de KRAS son diferentes según los tipos de tumores y, probablemente, entre distintos subtipos de neoplasias. La comprensión de los requerimientos de las distintas señales es fundamental para diseñar objetivos terapéuticos eficaces y específicos de cada enfermedad.



+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144023

## 2 - Influencia de la Valoración del Perfil de Múltiples Genes con la Plataforma MammaPrint® sobre las Decisiones Terapéuticas Adoptadas por los Equipos Multidisciplinarios en el Cáncer de Mama Precoz ER+, HER2-

Exner R, Bago-Horvath Z, Dubsky P y colaboradores

Medical University of Vienna, Viena, Austria y otros centros participantes

[The Multigene Signature MammaPrint Impacts on Multidisciplinary Team Decisions in ER+, HER2- Early Breast Cancer]

British Journal of Cancer 111(5):837-842, Ago 2014

*En un tercio de las mujeres con cáncer de mama precoz, la valoración del riesgo en función de los hallazgos clínicos y moleculares no es concordante. La inclusión de rutina del estudio de múltiples genes permite omitir la quimioterapia en un porcentaje considerable de estos casos.*

Según el consenso de 2009, realizado en St. Gallen, el estudio genético está indicado en las pacientes con cáncer de mama (CM) precoz, con la finalidad de decidir si en las mujeres con tumores ER+/HER2-, además de la terapia endocrinológica, está indicada la quimioterapia adyuvante (QA). En especial, sería particularmente útil cuando la valoración de los factores convencionales de riesgo da resultados inciertos.

El equipo MammaPrint® (MP) permite conocer el perfil de 70 genes; inicialmente, se consideró que la impronta genética valorada de esta forma podría ser un factor predictivo de la evolución de la enfermedad en las mujeres premenopáusicas con CM. Sin embargo, recientemente se demostró que en las mujeres posmenopáusicas con riesgo bajo de mortalidad por CM, el MP podría ser clínicamente útil para identificar a aquellas pacientes con más posibilidades de beneficiarse con la QA. En un estudio realizado en la comunidad, el perfil de estos 70 genes permitió seleccionar con precisión a las mujeres en quienes se puede omitir la QA sin que se comprometa la evolución. En el trabajo mencionado, la implementación del MP redujo en un 20% el porcentaje de pacientes clasificadas como de riesgo alto.

Los autores señalan que, en Austria, el tratamiento endocrinológico del CM sin quimioterapia, incluso en las pacientes con ganglios axilares positivos, es relativamente frecuente. Numerosos ensayos del grupo de estudio de

CM y de cáncer colorrectal de Austria revelaron resultados excelentes, en términos de la supervivencia, en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas tratadas sin QA.

En un estudio previo en 27 pacientes con CM en estadio precoz, de riesgo bajo a intermedio ER+/HER2, los autores demostraron un índice de discrepancia del 27% en la valoración del riesgo al aplicar los marcadores clínicos y moleculares convencionales. Sin embargo, en esa oportunidad no fue posible determinar cómo el riesgo valorado clínicamente o en forma molecular influye en la decisión de indicar QA, un aspecto de máxima trascendencia en términos clínicos.

En la presente investigación prospectiva se evaluaron pacientes con CM sin indicaciones precisas de quimioterapia, a juzgar por los marcadores convencionales. Asimismo, se compararon los costos de la estrategia terapéutica con el estudio genético o sin éste.

## Pacientes y métodos

Se incluyeron 75 pacientes con CM primario ER+, en estadio G1 o G2; los tumores debían tener entre 1 cm y 3 cm. Los participantes no debían presentar compromiso clínico de los ganglios axilares. Las mujeres fueron sometidas a cirugía en la Medical University of Vienna, en el transcurso de 2 años, entre 2010 y 2012. Sólo se evaluaron mujeres pasibles de ser tratadas con QA. Fueron excluidas las pacientes con fenotipo tumoral triple negativo en el material obtenido por biopsia con aguja antes de la cirugía y aquellas con tumores con mayor expresión de HER-2 o con lesiones de menos de 1 cm. Tampoco se incluyeron las pacientes que habían recibido QA con anterioridad. En todas las participantes se realizó la resección completa de los tumores y de los ganglios linfáticos regionales, para la determinación del riesgo clínico y molecular. Por lo tanto, se estudió un grupo con riesgo bajo a intermedio, según los criterios de St. Gallen de 2009, ya que en estas pacientes el análisis molecular sería particularmente útil para decidir la indicación de QA. El ensayo tuvo por objetivo principal valorar la eficacia de la implementación de rutina del análisis MP, como un biomarcador adicional, en las decisiones clínicas adoptadas por el equipo multidisciplinario a cargo de las pacientes.

Un equipo de profesionales del Breast Health Care Centre of Vienna analizó los hallazgos histopatológicos y del estudio inmunohistoquímico de las muestras obtenidas antes de la cirugía según el protocolo local Tumour Board Guidelines. La estratificación inicial del riesgo se realizó en ausencia de los resultados del MP, sobre la base del tamaño tumoral, el estadio ganglionar y la expresión de receptores hormonales y de Ki-67. La indicación de QA se basó en las recomendaciones de St. Gallen de 2009. El riesgo se valoró nuevamente con el agregado de los resultados del estudio MP.

El estudio inmunohistoquímico permitió conocer la expresión tumoral de receptores para estrógenos y progesterona (ER y PR, respectivamente [oestrogen receptor, progesterone receptor]), de HER2 y de Ki-67. En función de los hallazgos en el estudio inmunohistoquímico se calculó el puntaje de Reiner. El análisis genético –MP y TargetPrint®– se realizó en muestras tumorales frescas; los estudios fueron interpretados por personal que desconocía las características clínicas e histológicas de los tumores.

Para la valoración de la rentabilidad se crearon modelos de Markov en los cuales se tuvieron en cuenta la supervivencia

libre de enfermedad, los índices de recurrencia local y regional, los segundos tumores primarios y el cáncer contralateral, la presencia de metástasis a distancia y los índices de mortalidad. Las pacientes se clasificaron en tres categorías de riesgo de aparición de metástasis: bajo verdadero, alto verdadero y riesgo falso, bajo y alto. Se calcularon los años de vida ganados, ajustados por calidad (AVAC). Para el presente estudio se consideraron dos escenarios posibles de eventos: aquel derivado de los resultados del MP y la estrategia clínica adoptada por el equipo multidisciplinario, sobre la base de las pautas de 2009. Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas de la *t* y de Wilcoxon; las asociaciones entre dos variables continuas se establecieron con coeficientes de Spearman. Se calcularon los cocientes incrementales de costo y eficacia (*incremental cost-effectiveness ratio*).

## Resultados

Fueron analizadas 75 pacientes de 60 años en promedio (33 a 86 años), con tumores con expresión de receptores hormonales. La mediana del tamaño de las lesiones fue de 1.7 cm; alrededor del 90% de los tumores de mama eran G1 o G2; en 8 pacientes se diagnosticaron tumores G3, según los resultados histopatológicos finales. Aproximadamente un tercio de las pacientes tenía ganglios axilares positivos. Setenta y cuatro mujeres tenían tumores ER+ o PR+; en la paciente restante, el tumor expresaba, de manera exagerada, HER2.

Se encontraron correlaciones fuertemente significativas entre los hallazgos en el estudio inmunohistoquímico y el ensayo *TargetPrint*<sup>®</sup> (ambos valoran la expresión de ER/PR y HER-2); las correlaciones fueron importantes para la expresión de ER ( $r_s = 0.47$ ,  $p < 0.0001$ ), PR ( $r_s = 0.72$ ,  $p < 0.0001$ ) y HER2 ( $r_s = 0.29$ ,  $p = 0.0135$ ). También se encontró una correlación importante entre la expresión de Ki-67 y los resultados de MP ( $p < 0.0001$ ).

En la cohorte prospectiva, el 76% de las pacientes tuvo riesgo bajo, en tanto que el 24% de las participantes presentó riesgo alto, según el perfil de los 70 genes. En el 13.3% de los casos se optó alternativamente por el tratamiento endocrinológico, en tanto que en el 5.33% de las pacientes se decidió indicar QA, en función de los resultados del estudio molecular. En total, se realizaron cambios en las decisiones terapéuticas en el 18.6% de los casos, como consecuencia de las discrepancias entre los hallazgos clínicos y moleculares. En otras 15 mujeres (20%) se obtuvieron resultados discordantes entre la valoración clínica del riesgo y los hallazgos del MP. Cuatro pacientes con perfil clínico de bajo riesgo presentaron riesgo alto según el MP. Por el contrario, 11 pacientes con riesgo clínico alto tuvieron riesgo bajo en el MP. En un paso posterior se determinaron los factores clínicos que motivaron la indicación de quimioterapia, a pesar del perfil de riesgo molecular bajo. Cinco pacientes presentaron 3 ganglios axilares positivos o más y, al menos, un factor adicional de riesgo. En otras 3 pacientes, el tamaño tumoral superó los 3 cm y se comprobaron otros factores de riesgo; en las otras 3 mujeres se encontraron 2 ganglios axilares positivos y expresión alta de Ki-67. La última participante, de 36 años, tenía un tumor G2 con indicios de mayor proliferación.

En resumen, el análisis MP permitió identificar un importante grupo de pacientes ( $n = 21$ ; 28%) con riesgo

molecular bajo a pesar de presentar factores clínicos o histopatológicos que sugerían riesgo alto. Los hallazgos motivaron cambios en la decisión terapéutica (dado que se dejó de indicar quimioterapia) en el 13.3% de los casos.

La inclusión del análisis MP se asoció con más AVAC, en comparación con la estrategia clínica sugerida por el equipo multidisciplinario. Por lo tanto, la implementación de MP parece asociarse con el aumento de la eficacia y con la reducción de los costos, respecto de la valoración clínica e histopatológica convencional.

## Discusión y conclusión

El objetivo del presente estudio fue determinar la influencia del perfil genómico, valorado con el equipo MP, en las decisiones terapéuticas adoptadas en pacientes con cáncer de mama precoz ER+/HER-2-. Se prestó especial atención a los cambios en la estrategia terapéutica de las pacientes, como consecuencia de las discrepancias en la valoración del riesgo, determinado en forma clínica y con el análisis molecular.

Los índices de discordancia entre ambas valoraciones fueron altos; un estudio retrospectivo y la presente cohorte prospectiva revelaron resultados diferentes en casi un tercio de los casos (37% y 39%, respectivamente). En aproximadamente las dos terceras partes de las pacientes con hallazgos discordantes, el fenómeno motivó la consideración de un riesgo más bajo y, por ende, la omisión de la quimioterapia. Cabe destacar que las pacientes con riesgo alto, a juzgar por el compromiso ganglionar macroscópico, el tamaño tumoral y la presencia de tumores escasamente diferenciados, no se beneficiarían con el estudio genético; en estos casos, la quimioterapia debe indicarse, incluso en ausencia de análisis moleculares.

Los autores señalan que, en las pacientes con tumores que responden al tratamiento endocrinológico, las recomendaciones terapéuticas con exclusión de la quimioterapia (incluso, en presencia de compromiso ganglionar) son más frecuentes en Austria, en comparación con otros países de Europa. Entre las 75 pacientes evaluadas en la presente ocasión, 29 (39%) tuvieron hallazgos clínicos y moleculares discordantes, a pesar de lo cual el equipo multidisciplinario sólo modificó la decisión terapéutica en la mitad de los casos.

Cuatro mujeres consideradas inicialmente con riesgo bajo tuvieron un perfil genómico compatible con riesgo alto; sin embargo, el valor predictivo del MP, en términos de los beneficios asociados con la quimioterapia, es cuestionable, motivo por el cual en estas pacientes no se agregó tratamiento citotóxico. Sin duda, señalan los investigadores, se requieren más estudios prospectivos para establecer recomendaciones precisas en esta situación. A la inversa, en 6 mujeres con riesgo bajo según los resultados del estudio genético, se recomendó la quimioterapia, probablemente como consecuencia de una cierta falta de confiabilidad para los estudios moleculares, al menos durante los primeros años que siguieron a su aplicación.

En el 19% de las pacientes, la determinación del perfil genético motivó cambios terapéuticos; en términos de rentabilidad, los análisis de costos y eficacia sugirieron que la implementación del estudio genómico podría ser particularmente favorable en circunstancias determinadas. A modo de conclusión, los autores destacan que,

probablemente, las pacientes con más posibilidades de beneficiarse con el estudio genético sean aquellas con perfil clínico de riesgo alto o intermedio, con resultados discordantes según las variables aplicadas para la determinación de éste. Por el contrario, la inclusión del estudio genético tendría poca influencia en las pacientes con riesgo bajo valorado clínicamente o en las mujeres con más de una indicación relativa para la quimioterapia.



+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144024

### 3 - Ganancias y Pérdidas de Material Cromosómico en Pacientes con Neoplasias del Tracto Genital Inferior Asociadas con el Virus del Papiloma Humano: Revisión Sistemática y Metanálisis

Thomas LK, Bermejo JL, Reuschenbach M y colaboradores

University of Heidelberg, Heidelberg, Alemania y otros centros participantes

[Chromosomal Gains and Losses in Human Papillomavirus-Associated Neoplasia of the Lower Genital Tract - A Systematic Review and Meta-Analysis]

European Journal of Cancer 50(1):85-98, Ene 2014

*La infección del tracto anogenital provocada por el virus del papiloma humano de alto riesgo puede generar lesiones preneoplásicas y neoplasias. La transición entre la infección aguda y la lesión maligna parece vincularse con diferentes mecanismos genéticos.*

Si bien las infecciones provocadas por el virus del papiloma humano de alto riesgo (HR-HPV [*high risk human papillomaviruses*]) son prevalentes, sólo generan cambios celulares de importancia en una proporción reducida de individuos. Las infecciones epiteliales agudas se caracterizan por la replicación viral, en tanto que las infecciones persistentes del tracto anogenital provocadas por el HR-HPV pueden progresar y convertirse en infecciones transformantes caracterizadas por la sobreexpresión de los oncogenes HPV E6 y E7. Estas infecciones son premalignas y, desde el punto de vista morfológico, se manifiestan como una neoplasia intraepitelial cervical (NIC), vaginal, vulvar, anal o peniana. La transición entre la infección aguda y la infección transformante se vincula con la desregulación de la expresión de los oncogenes virales mencionados. Dicha expresión favorece la proliferación celular, afecta la integridad genómica y puede generar inestabilidad cromosómica estructural y numérica con la consiguiente aneuploidía y segregación cromosómica alterada.

Desde el punto de vista clínico, el curso de las lesiones epiteliales asociadas con las infecciones transformantes provocadas por el HPV es heterogéneo. De hecho, sólo una proporción de las lesiones de alto grado progresa hacia carcinomas invasivos. Esta progresión es consecuencia de la acumulación de cambios celulares que favorecen el crecimiento de ciertos clones. En el

caso del cáncer cervical, el riesgo de progresión está relacionado con el genotipo HPV. La infección provocada por el HPV 16 y el HPV 18 se asocia con una probabilidad más elevada de progresar hacia un carcinoma cervical.

Si bien las lesiones premalignas del epitelio cervical se asocian con la infección provocada por el HPV y la inestabilidad cromosómica puede asociarse con la desregulación de la expresión de los oncogenes E6 y E7, existen otras lesiones premalignas y malignas que no se atribuyen a la acción de los oncogenes. De hecho, existirían vías alternativas, como el silenciamiento de los genes supresores de tumores que pueden generar inestabilidad cromosómica y favorecer el crecimiento tumoral. La identificación de las regiones cromosómicas más afectadas por la alteración del número de copias puede ser de utilidad para conocer las regiones genómicas relevantes en términos de carcinogénesis y diseñar estrategias diagnósticas.

En la actualidad, existen estudios sobre las ganancias y las pérdidas de números de copias de regiones y brazos cromosómicos efectuados en presencia de carcinoma cervical, NIC y otros carcinomas del tracto anogenital. En el presente análisis se evaluó la información disponible sobre la alteración cromosómica del número de copias en presencia de carcinomas y de lesiones premalignas del tracto genital inferior. El objetivo de los autores fue identificar patrones frecuentes de afección y aspectos que requieren estudios adicionales.

#### Métodos

Los autores llevaron a cabo una búsqueda sistemática de estudios en la base de datos PubMed. Sólo se incluyeron estudios del genoma completo que incluyeron el análisis de la ganancia y la pérdida de copias en brazos o regiones cromosómicas, efectuados en muestras de tejido correspondientes a carcinomas o lesiones precancerosas del tracto anogenital. La búsqueda efectuada resultó en la inclusión de 32 estudios.

#### Resultados

De acuerdo con la información disponible, el índice más elevado de aberraciones del número de copias coincidió con las ganancias a nivel del brazo cromosómico 3q, seguidas por las pérdidas en 3p y 11q. La mayoría de las ganancias en 3q y las pérdidas en 11q tuvieron lugar en las regiones cromosómicas terminales. Las alteraciones más frecuentes observadas en presencia de adenocarcinoma cervical fueron las ganancias en 17q. Este hallazgo fue el menos frecuente en el carcinoma de células escamosas, en tanto que las alteraciones más frecuentes asociadas con el carcinoma cervical de células escamosas (CCCE) fueron menos habituales en presencia de adenocarcinomas.

Los índices de ganancia y pérdida cromosómica generalmente son menores en presencia de NIC de bajo grado y aumentan en forma progresiva al evaluar la NIC de alto grado y el cáncer cervical invasivo. Las alteraciones más frecuentes observadas en presencia de CCCE también estuvieron presentes en la NIC de alto grado, pero con una frecuencia significativamente inferior. El resto de los hallazgos tuvo una frecuencia similar en presencia de NIC de alto grado y carcinoma

de células escamosas. La ganancia de material genético a nivel del brazo cromosómico 1p fue la alteración más frecuente asociada con la NIC de alto y bajo grado. Dicho hallazgo no difirió significativamente en comparación con lo observado en presencia de CCCE.

El análisis de las ganancias y las pérdidas cromosómicas, según el genotipo de HPV, indicó una frecuencia significativa de ganancias a nivel de 3q en presencia de CCCE provocado por el HPV 16, en comparación con lo observado en presencia del HPV 18 y otros genotipos. En cuanto a la NIC de alto grado, las lesiones HPV 16 positivas se asociaron con un nivel superior de ganancias en 3q en comparación con las lesiones negativas para HPV 16 y HPV 18. Dicha diferencia no resultó significativa. El carcinoma vulvar de células escamosas provocado por el HR-HPV se asoció con alteraciones del número de copias similares a las observadas en presencia de CCCE. En cambio, los carcinomas vulvares de células escamosas, negativos para el HR-HPV, se asociaron con ganancias a nivel de 8q y, con menor frecuencia, de 11q.

La información disponible sobre las lesiones y los carcinomas no cervicales y no vulvares es limitada. En un estudio se informó que las ganancias a nivel de 17q fueron las más frecuentes en presencia de carcinoma anal positivo para el HPV 16. También se observaron ganancias a nivel de 19q, 19p y 3q. Las ganancias más frecuentes en presencia de carcinoma anal negativo para HPV tuvieron lugar en 19q y 19p. Tanto el carcinoma vaginal como el peniano de células escamosas se asociaron con ganancias a nivel de 3q y 8q, respectivamente. En este caso, no se contó con información sobre la presencia de HPV en las lesiones. En uno de los estudios evaluados se analizaron las lesiones vulvares premalignas y se informó un perfil de afección cromosómica similar al observado en presencia de neoplasia intraepitelial vulvar de alto grado, positiva para el HPV. Finalmente, las ganancias en 3q y 1p fueron frecuentes en caso de neoplasia intraepitelial anal HPV positiva.

### Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio permitieron indicar una asociación entre el CCCE y las ganancias a nivel del brazo cromosómico 3q, seguidas por las pérdidas a nivel de 3p y 11q y, en última instancia, las ganancias a nivel de 1q y 5p. Dichos hallazgos permiten sugerir que la alteración de la expresión de los genes ubicados en las regiones cromosómicas mencionadas favorece el crecimiento tumoral. Por ejemplo, en la región 3q26.3 se encuentra el gen que codifica para el componente ARN de la telomerasa (TERC). El aumento de la actividad de la telomerasa es una característica de muchas células cancerosas. Además, la región cromosómica 3q contiene el gen que codifica para la subunidad catalítica de la fosfatidilinositol-3-quinasa, enzima que interviene en la regulación del crecimiento celular y la apoptosis, cuya expresión se asocia con la carcinogénesis mediada por el HPV.

La ganancia de material genético a nivel de 3q fue especialmente frecuente en presencia de CCCE y NIC de alto grado, positivos para HPV 16. Esto parece asociarse con la progresión rápida de las lesiones HPV 16 positivas.

La mayoría de las NIC de alto grado se asociaron con ganancias a nivel de 3q, en tanto que las pérdidas en 3p y las ganancias en 5p fueron frecuentes en presencia de carcinoma cervical, pero no cuando se detectaron NIC. Es posible que dichas variaciones tengan lugar durante una etapa tardía de la carcinogénesis cervical, a diferencia de las ganancias en 3q. Dada la frecuencia elevada de las ganancias a nivel de 3q, su detección o la identificación de genes ubicados en este brazo cromosómico podrían desempeñar un papel diagnóstico importante.

Las ganancias de material genético a nivel de los cromosomas 1, 3q y 20 fueron relativamente tempranas en presencia de NIC de alto grado y podrían emplearse como marcadores de riesgo elevado de progresión. Según lo informado, la modificación del número de copias se observa con frecuencia en el sitio de integración viral. No obstante, también tendrían importancia las alteraciones genómicas secundarias observadas en etapas posteriores. La pérdida de material genético a nivel de brazo cromosómico 11q fue el segundo hallazgo más frecuente observado en presencia de CCCE. En dicha región se encuentran genes supresores de tumores involucrados en la respuesta inmunitaria, la adherencia y la polaridad celular.

Según los investigadores, es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar las características de la infección provocada por el HPV, las modificaciones del número de copias cromosómicas y sus consecuencias biológicas y clínicas; esto permitirá clasificar las lesiones en forma más clara.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142391](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142391)

## 4 - Tratamiento Basado en la Evidencia para el Carcinoma Cervical Recurrente

Monk BJ, Tewari KS

University of Arizona Cancer Center, Phoenix; University of California Irvine Medical Center, Orange; EE.UU.

[Evidence-Based Therapy for Recurrent Cervical Cancer]

Journal of Clinical Oncology 32(25):2687-2690, Sep 2014

*Si bien las pacientes con carcinoma cervical recurrente metastásico pueden recibir radioterapia paliativa, en la actualidad se cuenta con opciones quimioterapéuticas más eficaces y la radioterapia se reserva para los casos que no responden al tratamiento sistémico.*

### Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 44 años, premenopáusica, tabaquista, que tiene mareos y sangrado vaginal. La mujer no cuenta con estudios ginecológicos al momento del presente estudio y tiene anemia, aunque sus signos vitales son estables. El examen ginecológico revela una masa cervical exofítica y friable, cuyo análisis indica un carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado. El tumor compromete la porción superior de la vagina y los parametrios en forma bilateral. La tomografía no revela

metástasis ni hidronefrosis. Se arriba al diagnóstico de carcinoma cervical de células escamosas, estadio IIB, de acuerdo con la clasificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). La paciente inicia tratamiento con cisplatino, radioterapia externa y braquiterapia intracavitaria en dosis altas. Luego de 12 semanas, la mujer responde al tratamiento desde el punto de vista clínico y radiográfico. Dos años después presenta dolor de espalda y se descubre una masa pelviana necrótica de extensión considerable, cuyo análisis indica la recurrencia del carcinoma de células escamosas.

### Diagnóstico y tratamiento de las pacientes con carcinoma cervical

El carcinoma cervical se asocia con la presencia del virus del papiloma humano (HPV) oncogénico, especialmente el HPV 16. El tipo histológico más frecuente de carcinoma cervical es el de células escamosas, seguido por el adenocarcinoma, que generalmente se asocia con la presencia de HPV 18. En la actualidad, es posible prevenir el carcinoma cervical mediante la inmunización y la detección sistemática. Entre los factores de riesgo de carcinoma cervical se incluye la exposición al HPV, el tabaquismo y la inmunosupresión crónica.

La detección sistemática permite identificar lesiones cervicales precancerosas y carcinomas invasivos en estadios tempranos que no generan síntomas. Ambas lesiones pueden ser tratadas mediante diferentes estrategias. Tanto la incidencia como las muertes asociadas con el carcinoma cervical disminuyeron gracias a la aplicación generalizada de la técnica de Papanicolau. Debe tenerse en cuenta que el éxito de los programas de detección sistemática radica en el cumplimiento de los controles pautados.

Los síntomas asociados con el carcinoma cervical en estadios tempranos (FIGO IB1) incluyen el sangrado, las secreciones vaginales alteradas y la dispareunia. En estos casos, el tratamiento generalmente consiste en la histerectomía radical con linfadenectomía. En presencia de lesiones menores de 2 cm, es posible preservar la fertilidad mediante la traquelectomía con linfadenectomía. Las lesiones cervicales que no pueden extirparse –es decir, en estadios IB2 o IVA– se tratan mediante quimioterapia con cisplatino combinada con radioterapia externa y braquiterapia.

Los factores pronósticos independientes del carcinoma cervical incluyen el estadio y el grado tumoral, el origen étnico y la edad de la paciente. Por ejemplo, las edades extremas empeoran el pronóstico, en tanto que el origen hispánico o asiático lo mejoran. Otro factor asociado con una supervivencia menos prolongada es la duración de la radioterapia mayor de 8 semanas.

El objetivo terapéutico principal en presencia de carcinoma cervical reside en lograr el alivio sintomático. La estrategia oncológica dependerá del pronóstico y las comorbilidades. Si bien la mayoría de las pacientes con carcinoma cervical recurrente son jóvenes y optan por recibir un tratamiento que prolongue la supervivencia, es fundamental contar con un análisis del índice terapéutico de la estrategia a aplicar.

### Tratamiento de las pacientes con carcinoma cervical

El tratamiento clásico para las pacientes con carcinoma cervical recurrente es la exenteración pelviana. Esta estrategia aún constituye la única opción curativa en presencia de carcinoma local recurrente. En cambio, las pacientes con enfermedad metastásica pueden recibir radioterapia paliativa, aunque en la actualidad se cuenta con opciones quimioterapéuticas más eficaces y la radioterapia se reserva para los casos en los cuales no se observa respuesta al tratamiento sistémico.

Los factores pronósticos destacados en presencia de carcinoma cervical recurrente incluyen el deterioro del desempeño, la recurrencia en el campo de irradiación, el intervalo libre de supervivencia breve luego de la quimioterapia combinada con radioterapia, el antecedente de tratamiento con cisplatino y la ascendencia afroamericana. Dichos factores se conocen como criterios de Moore y permiten clasificar a las pacientes con enfermedad recurrente en grupos de riesgo bajo, intermedio y elevado. En la actualidad, se investiga el papel de la histología en términos de pronóstico de las pacientes con carcinoma cervical.

En diferentes estudios se evaluó el esquema más apropiado de quimioterapia para las pacientes con carcinoma cervical avanzado y recurrente. De acuerdo con los resultados obtenidos en un estudio, el tratamiento estándar con cisplatino y paclitaxel no fue superado por la administración combinada de cisplatino y vinorelbina, gemcitabina o topotecán en términos de supervivencia en índices de respuesta. También se halló que la combinación de drogas diferentes del cisplatino, como topotecán y paclitaxel, no resulta superior en comparación con la administración de esquemas combinados con cisplatino. En consecuencia, el empleo de cisplatino y paclitaxel se considera estándar en pacientes con carcinoma cervical recurrente metastásico. Otros autores hallaron la utilidad de la combinación de cisplatino o carboplatino y paclitaxel. El esquema a administrar depende de los efectos adversos y los antecedentes de cada paciente.

La ausencia de respuesta adecuada a la quimioterapia resulta en la necesidad de contar con alternativas terapéuticas, como las drogas antiangiogénicas. Los marcadores vasculares son indicadores de enfermedad invasiva, en tanto que los biomarcadores de angiogénesis predicen un curso clínico intensivo. Los resultados obtenidos en un estudio permitieron indicar que el empleo del anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial bevacizumab puede mejorar la respuesta al tratamiento y la supervivencia de las pacientes. No obstante, su combinación con la quimioterapia aumenta la incidencia de hipertensión, tromboembolismo y fístulas gastrointestinales. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener conclusiones definitivas al respecto.

### Tratamiento propuesto para el caso clínico descrito

Tanto la ausencia de exámenes ginecológicos actualizados, como el tabaquismo y los retrasos durante el tratamiento inicial que recibió la paciente constituyen

factores de riesgo para la aparición de carcinoma cervical localmente avanzado. Las metástasis distales contraindican la exenteración pelviana. Además, la naturaleza multifocal de la enfermedad recurrente y la probabilidad de respuesta a la quimioterapia permiten sugerir que la radioterapia paliativa no es una buena opción para esta paciente. La estrategia terapéutica más apropiada consiste en la quimioterapia. Dada la información disponible, los autores recomiendan la combinación del tratamiento con bevacizumab. La paciente no tiene antecedentes de radioterapia nodal aórtica y, en consecuencia, no presenta aumento del riesgo de supresión medular. Por lo tanto, los autores recomiendan administrar paclitaxel, carboplatino y bevacizumab. También deben aplicarse estrategias para controlar el dolor.

La aplicación de los criterios de Moore indica la presencia de factores pronósticos adversos: el antecedente de tratamiento con cisplatino y las recurrencias en el campo irradiado. Es decir, la paciente presenta un cuadro de riesgo moderado que coincide con un índice de respuesta del 50% y un período medio de supervivencia de 18 meses. No obstante, la mayoría de las zonas afectadas se ubica fuera del área irradiada con anterioridad, lo cual aumenta la probabilidad de respuesta. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión tumoral y controlar la toxicidad acumulativa. Ante la progresión tumoral, la paciente podrá recibir un esquema de segunda línea que incluya la administración de agentes antiangiogénicos o inmunoterapia, aunque hasta el momento no se cuenta con indicaciones estandarizadas para aplicar en estos casos.



+ Información adicional en [www.siicsalud.com/data/resic.php/144033](http://www.siicsalud.com/data/resic.php/144033)

## 5 - Evaluación de un Ensayo de Quimiorrespuesta como Marcador Predictivo en el Tratamiento del Cáncer de Ovario Recurrente: Análisis Ulterior de un Estudio Prospectivo

Tian C, Sargent DJ, Coleman RL y colaboradores

Precision Therapeutics, Inc, Pittsburgh; Mayo Clinic, Rochester; University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston y otros centros participantes; EE.UU.

[Evaluation of a Chemoresponse Assay as a Predictive Marker in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer: Further Analysis of a Prospective Study]

British Journal of Cancer 111(5):843-850, Ago 2014

*Los resultados de este análisis aportaron pruebas que avalan el ensayo de quimiorrespuesta como un marcador predictivo, además de demostrar su capacidad para identificar las terapias específicas que probablemente sean más eficaces entre las múltiples opciones terapéuticas.*

El tratamiento del cáncer epitelial ovárico (CEO) recurrente no está estandarizado y, en la práctica, la elección de la terapéutica es empírica. Las pruebas

provenientes de los ensayos clínicos no son suficientes para demostrar la superioridad de un tratamiento sobre otro, especialmente en cuanto a la supervivencia general (SG). Los ensayos de quimiorrespuesta parecen mejorar la selección de una terapia clínicamente eficaz entre las diversas opciones; sin embargo, el uso de ensayos de quimiorrespuesta en el tratamiento del CEO recurrente es discutible. La mayoría de las investigaciones previas sobre el empleo de los ensayos de quimiorrespuesta en el CEO fueron análisis retrospectivos, lo cual dificulta asegurar la calidad de los datos y su congruencia con los aspectos clínicos. En un estudio prospectivo, grande, de 2013, se encontró mejoría significativa en los resultados clínicos en las mujeres tratadas de acuerdo con los resultados de la quimiorrespuesta, que marcaron la sensibilidad del tumor a un agente determinado. No obstante, en el cáncer de ovario es frecuente la respuesta cruzada, lo que dificulta la selección de una terapia específica entre las diversas opciones disponibles, en tanto que el ensayo de quimiorrespuesta puede reflejar la biología intrínseca del tumor, ya que los resultados de sensibilidad y el mejor pronóstico podrían deberse a ello, independientemente del tratamiento administrado.

El objetivo de esta investigación fue determinar el valor del ensayo de quimiorrespuesta como marcador predictivo, para seleccionar las terapias específicas, con mayor probabilidad de eficacia, para el tratamiento personalizado. Los marcadores predictivos están asociados con la respuesta (beneficio), o la falta de ella, a una terapia en particular y pueden utilizarse para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con un tratamiento específico. En cambio, los marcadores pronósticos constituyen una característica clínica o biológica que identifica a las personas con diferentes riesgos para un resultado específico, como la progresión o la muerte, independientemente del tratamiento administrado.

## Material y métodos

Para este análisis se reunió una cohorte de 262 mujeres con CEO persistente o recurrente, proveniente de un estudio clínico prospectivo, multicéntrico, de no intervención. Las participantes habían recibido una de 15 opciones quimioterapéuticas disponibles para el CEO recurrente, según el criterio del médico tratante, que desconocía los resultados del ensayo de quimiorrespuesta. En el momento de la recurrencia se recolectaron muestras del tejido tumoral en fresco y se realizaron los ensayos de quimiorrespuesta frente al panel de las terapias. Para las muestras tumorales, cada terapia se clasificó como sensible, intermedia o resistente según los resultados del ensayo de quimiorrespuesta.

El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP). La progresión de la enfermedad se midió en el examen físico, con métodos



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

por imágenes, la determinación del marcador tumoral CA-125 y la utilización de los criterios RECIST o GCIC. Las evaluaciones se realizaron en ciclos alternos durante el tratamiento, cada 3 meses durante los 2 primeros años, cada 6 meses por los próximos 3 años y, luego, anualmente.

La asociación de los resultados de los ensayos de quimiorrespuesta con la SLP se determinó por el modelo de riesgo proporcional de Cox y se calcularon los *hazard ratio* (HR), con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad y la duración de la SLP. Por último, se utilizaron diversos enfoques novedosos para determinar el valor predictivo del ensayo de quimiorrespuesta. El valor pronóstico promedio del ensayo de quimiorrespuesta para las terapias múltiples se determinó de la siguiente manera: la asociación del ensayo de quimiorrespuesta con la SLP se comparó entre los análisis de concordancia y discordancia. Para el análisis de concordancia se utilizó el resultado del ensayo de quimiorrespuesta para la terapia administrada para cada paciente, mientras que en el análisis de discordancia se tomaron los resultados de quimiorrespuesta para una terapia seleccionada al azar entre los 15 tratamiento disponibles para cada paciente. El procedimiento se repitió 3 000 veces y se determinó el HR promedio para la discordancia. Este enfoque simple permitió evaluar la capacidad del ensayo de quimiorrespuesta para predecir los resultados clínicos del paciente sobre la base de los resultados del ensayo para la terapia administrada clínicamente (concordancia), en comparación con el resultado del ensayo para el tratamiento seleccionado al azar para el mismo paciente (discordancia).

## Resultados

Los resultados del ensayo de quimiorrespuesta se asociaron significativamente con la SLP (HR: 0.67, IC 95%: 0.50-0.91,  $p = 0.009$ ), con una mejor SLP en las pacientes que recibieron una terapia sensible, según los ensayos de quimiorrespuesta, en comparación con las terapias no sensibles. Esta asociación permaneció luego del control por diversas covariables clínicas (HR: 0.66, IC 95%: 0.47-0.94,  $p = 0.020$ ). Con respecto a la determinación del valor pronóstico del ensayo de quimiorrespuesta y luego de las 3 000 repeticiones, el HR promedio para la discordancia fue de 0.81 (IC 95%: 0.66-0.99), en tanto que sólo el 3.4% de los HR fueron inferiores a 0.67. Cuando se aplicó el análisis multivariado, los HR fueron de 0.66 y 0.88, para la concordancia y la discordancia, respectivamente. Los resultados para la SG fueron similares. En el análisis univariado, los HR para la muerte fueron de 0.61 y 0.76, para la concordancia y la discordancia, en ese orden, con un 5.3% de los HR inferiores a 0.61 para la discordancia, mientras que, en el análisis multivariado, los HR fueron de 0.59 y 0.79, para la concordancia y la discordancia, respectivamente, con 3.6% de los HR inferiores a 0.59 para la discordancia.

Las respuestas tumorales difirieron según la terapia, y la resistencia cruzada se hizo evidente en esta población. De los 262 tumores, 123 (47%) no fueron sensibles a todas las terapias evaluadas, 24 (9%) se definieron

como sensibles a todas las terapias y los restantes (44%), fueron sensibles por lo menos a una terapia. En el grupo de mujeres con un patrón heterogéneo de respuesta, 51 habían recibido terapias sensibles y 64, no sensibles. La mediana de la SLP fue de 9.1 meses para los tumores sensibles a todas las terapias, de 8.8 meses para aquellos con un patrón heterogéneo de respuesta, con sensibilidad a la terapia; de 5.9 meses para aquellos con un patrón heterogéneo de respuesta, sin sensibilidad a las terapias, y de 5.9 meses para los resistentes a todas las terapias, con una diferencia significativa entre las dos primeras en comparación con las dos últimas.

El impacto de la respuesta cruzada sobre la SLP también se evaluó con el modelo de Cox sobre la base del índice de respuesta a múltiples drogas (IRMD). En el análisis univariado, las mujeres con tumores sensibles a más terapias (IRMD más elevado) tuvieron mejor pronóstico (HR: 0.96, IC 95%: 0.92-0.99,  $p = 0.034$ ), pero el índice perdió significación en el análisis multivariado (HR: 1.02, IC 95%: 0.95-1.09,  $p = 0.629$ ). La asociación permaneció entre el resultado del ensayo de quimiorrespuesta para la terapia administrada y la SLP (HR: 0.60, IC 95%: 0.36-1.02,  $p = 0.057$ ).

El valor pronóstico del ensayo de quimiorrespuesta observado en el análisis de discordancia se atribuyó, probablemente, a la respuesta cruzada.

## Discusión y conclusión

Según los autores, en la presente investigación se demostró la asociación de los resultados clínicos con aquellos de los ensayos de quimiorrespuesta, con mayor probabilidad de observarse un mejor pronóstico en las mujeres que recibieron una terapia sensible según los ensayos de quimiorrespuesta con respecto a las tratadas de manera empírica. Aproximadamente, la mitad (44%) de las participantes tuvo una respuesta heterogénea a todas las terapias evaluadas (por ejemplo, fueron sensibles a por lo menos un tratamiento, pero no a todos) en los ensayos de quimiorrespuesta, mientras que en el resto la respuesta fue sensible (9%) de manera homogénea o no sensible (47%). Si bien la sensibilidad o la resistencia tumoral a múltiples terapias fueron evidentes en un porcentaje de pacientes con CEO recurrente, se observaron mejores resultados con la administración de una terapia sensible, independientemente de si el tumor mostró una respuesta homogénea o heterogénea. El ensayo de quimiorrespuesta no parece sólo un reflejo de la biología intrínseca del tumor o de los factores clínicamente comunes, en general asociados con el pronóstico tumoral.

En conclusión, los resultados de este análisis aportaron pruebas que avalan el ensayo de quimiorrespuesta como un marcador predictivo y demostraron su capacidad para identificar las terapias específicas, que probablemente sean más eficaces entre las múltiples opciones terapéuticas.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144025](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144025)

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de  
Trabajos Distinguidos  
de Oncología



Ingrese a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://www.trabajosdistinguidos.com)

Actualícese en castellano,  
con artículos originales  
e informes seleccionados por expertos  
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

### 6 - Recomendaciones sobre las Pruebas Moleculares para la Selección de los Pacientes con Cáncer de Pulmón

Leighl N, Rekhtman N, Somerfeld M y colaboradores

*Journal of Clinical Oncology* 32(10):3673-3679, Oct 2014

La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) revisó las recomendaciones consensuadas para la selección de pacientes con cáncer de pulmón en los que es oportuno realizar pruebas moleculares para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR [*epidermal growth factor receptor*]) y para los inhibidores de la tirosina quinasa del linfoma anaplásico quinasa (ALK [*anaplastic lymphoma kinase*]). Las instituciones médicas estadounidenses que redactaron estas recomendaciones fueron el *College of American Pathologists* (CAP), la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) y la *Association for Molecular Pathology* (AMP).

Las entidades profesionales CAP, IASLC y AMP presentaron 37 recomendaciones fundamentadas en evidencias grado A o B u opiniones de expertos, para dar respuesta a cinco cuestiones principales relacionadas con el momento en el que se deben realizar las pruebas moleculares, la metodología para llevar a cabo las pruebas EGFR y ALK, qué otros genes pueden evaluarse de rutina en los casos de adenocarcinoma pulmonar y cómo implementar y operar las pruebas moleculares.

Un número cada vez mayor de investigaciones científicas ha demostrado las relaciones existentes entre determinadas alteraciones genómicas específicas y la respuesta del cáncer de pulmón avanzado al tratamiento. Las asociaciones científicas señaladas evaluaron las evidencias científicas para la indicación del análisis molecular de los cánceres de pulmón, en la búsqueda de mutaciones de EGFR y reordenamientos ALK.

En 2006, el Consejo de Administración de ASCO estableció un conjunto de procedimientos para aprobar las recomendaciones para la práctica clínica que debían ser desarrolladas por otras organizaciones profesionales. Buscaron corroborar las normas de otras organizaciones en lugar de realizar las propias sobre los mismos temas.

La población en estudio estuvo conformada por los pacientes con cáncer de pulmón diferente al de células pequeñas (NSCLC [*non-small-cell lung cancer*]). Las recomendaciones estuvieron dirigidas a patólogos, cirujanos, oncólogos clínicos, oncólogos de radioterapia, radiólogos intervencionistas, neumonólogos, técnicos de patología, enfermeros oncológicos, pacientes y cuidadores.

La evaluación incluyó una revisión de los métodos utilizados y el examen de los contenidos, mediante metodologías estandarizadas que también consideraron los resultados de diferentes búsquedas bibliográficas para identificar estudios relevantes, revisiones

sistemáticas adicionales, metanálisis y recomendaciones ya publicadas.

El grupo de evaluación y el de asesoramiento científico incluyeron expertos en pruebas moleculares, patología, oncología e investigación. Se utilizaron fuentes bibliográficas indexadas y otras no indexadas, producidas desde enero de 2004 hasta febrero de 2012.

En las recomendaciones principales se sugiere efectuar pruebas moleculares en todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón o cáncer de pulmón mixto con un componente de adenocarcinoma. Las características clínicas, el sexo o la condición de fumador no se consideran criterios de exclusión.

No se propone realizar las pruebas en los especímenes de cáncer de pulmón resecaados por completo, en el carcinoma de células escamosas puro o en el de células pequeñas.

En los exámenes histológicos de muestras pequeñas (biopsias, citología) se incluyen las pruebas de EGFR y ALK, porque en muestras limitadas no se puede excluir un tumor mixto con un componente de adenocarcinoma no identificado.

Algunas características clínicas, como la ausencia de antecedentes de tabaquismo o la menor edad, pueden orientar la selección de un subconjunto pequeño de muestras en los que es necesario realizar las pruebas. Estas también estarían indicadas en los tumores menos frecuentes que pueden contener EGFR y ALK, como los carcinomas de células grandes (en particular, los que muestran una diferenciación hacia el adenocarcinoma por métodos inmunohistoquímicos), los carcinomas sarcomatoides, los carcinomas neuroendocrinos de células grandes y los NSCLC no especificados previamente.

Tanto los tumores primarios como las metástasis son adecuados para aplicar las pruebas. En pacientes con adenocarcinomas primarios múltiples, cada tumor puede ser evaluado por separado.

Se recomienda realizar las pruebas en el momento de diagnóstico cuando se trate de una enfermedad avanzada o una recurrencia. En el caso de los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad (I a III), cuyos tumores son resecaados quirúrgicamente, el consenso de expertos sugiere realizar las pruebas de diagnóstico molecular para que esa información esté disponible en caso de recurrencia.

Las normas no establecen una metodología única para la realización de las pruebas, sino que señalan la necesidad de que los requisitos metodológicos y de muestras mínimas sean validados, para asegurar la calidad de las pruebas. Entre otras características, señalan que el uso de soluciones de descalcificación no son adecuadas para las pruebas de EGFR.

En relación con las muestras citológicas adecuadas para las pruebas, cada laboratorio debe establecer requisitos mínimos respecto de la proporción y el número de las células tumorales durante la validación de un ensayo.

Si bien las recomendaciones establecen de manera preferencial la prioridad de EGFR y las ALK sobre otras pruebas moleculares, se señaló la existencia de nuevas indicaciones importantes para las pruebas, como *ROS1* y reordenamientos *RET*.

No sugieren, como determinación única para el tratamiento del EGFR, las pruebas para mutaciones del gen *KRAS* que, sin embargo, podrían realizarse inicialmente para excluir los tumores con mutación *KRAS* de las pruebas EGFR y ALK, como parte de un algoritmo diseñado para aumentar la eficiencia de las pruebas, ya que las mutaciones *KRAS* están presentes en el 30% de los adenocarcinomas de pulmón y son mutuamente excluyentes con EGFR y ALK.

Los resultados de las pruebas tienen que estar disponibles en 2 semanas (en 10 días hábiles, con una meta de 5 días de trabajo) a partir de la recepción de la muestra en el laboratorio. Se recomienda que los servicios de patología utilicen procedimientos bien establecidos para el envío de los tejidos a los laboratorios moleculares. Las directrices detallan la información a consignar en un informe de estudio molecular. Se señaló la importancia de que los resultados se expresen en un formato comprensible para los oncólogos y los patólogos no especialistas.

El panel consultor *ad hoc* de ASCO acordó que las recomendaciones son claras, exhaustivas y fundamentadas en investigaciones científicas pertinentes, cuyas opciones presentadas se consideraron aceptables para los pacientes.

Se identificaron tres áreas para realizar comentarios adicionales: los avances metodológicos para la prueba ALK, la selección de las poblaciones apropiadas para las pruebas moleculares y la aparición de otras alteraciones moleculares que pueden estudiarse.

En la actualidad, el tipo de prueba *FISH ALK*, aprobada por la *Food and Drug Administration* estadounidense, es un requisito diagnóstico previo para el tratamiento con crizotinib en ese país. También se desarrolló otro método, el ALK IHC, específico, sensible, rápido y de costo relativamente menor, para la detección de reordenamientos de ALK, que permitiría superar algunas limitaciones conocidas de *FISH ALK*, como su costo, el requisito de un microscopio de fluorescencia, un operador con formación especializada y la necesidad de un mayor número de células tumorales.

Con respecto a las pruebas en las primeras etapas de los NSCLC, el consenso fomentó que se realizaran las pruebas EGFR y ALK en todos los pacientes con estadio temprano al momento del diagnóstico, aunque agregaron que "la decisión de hacerlo debe ser tomada localmente por cada laboratorio, en colaboración con su equipo de oncología", aunque se consignó que la ventaja de realizar las pruebas tempranamente permite iniciar en forma rápida el tratamiento en caso de recurrencia, debido a que la información molecular ya se encuentra a disposición del oncólogo.

También se planteó la necesidad de realizar investigaciones sobre las alteraciones moleculares emergentes potencialmente tratables, como los

reordenamientos *RET* y *ROS1* en el cáncer de pulmón, identificados en forma reciente.

Ante la dificultad de la realización de múltiples ensayos separados para cada alteración individual, en especial en muestras limitadas de tejidos, se plantearon innovaciones metodológicas recientes con pruebas de genes múltiples.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/145688](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/145688)

## 7 - Tratamiento del Cáncer de Mama Triple Negativo con Metástasis

O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Winer EP y colaboradores

*Journal of Clinical Oncology* 32(34):3840-3847, Dic 2014

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es un subtipo histológico, definido en el examen inmunohistoquímico por la falta de expresión de los receptores de estrógeno y progesterona y la sobreexpresión o amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Del 15% a 20% de los cánceres de mama (CM) son CMTN pero, debido a su naturaleza agresiva, son causa de un número desproporcionado de muertes por cáncer en comparación con otros subtipos, en forma independiente de la etapa en la que se realizó el diagnóstico. Si bien los perfiles de expresión génica lo clasifican en forma predominante como CM basal, el CMTN se encuentra representado en todos los subtipos moleculares de CM.

Sin embargo, hasta el momento no se han obtenido clasificaciones moleculares de CMTN que hayan identificado objetivos genómicos de utilidad terapéutica comprobada. Aun después de la quimioterapia neoadyuvante, acompañada o no de tratamiento adyuvante, la incidencia de la recurrencia visceral es alta, con una mediana posterior de supervivencia aproximada de un año. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de nuevas opciones de tratamiento.

El fundamento para tratar el CMTN con fármacos que dañan el ADN reside en sus similitudes en los perfiles de expresión génica deficientes de BRCA1 en casos esporádicos. Aproximadamente, el 70% de los CM con mutación en BRCA1 son triple negativo, tumores que parecen ser sensibles a los efectos citotóxicos de fármacos como el cisplatino y el carboplatino.

Algunos CMTN metastásicos (CMTNm) también son sensibles a la quimioterapia basada en platino. La combinación de gemcitabina y carboplatino (G + C) ha demostrado mayor potencia contra las células de CMTN en comparación con aquellas no CMTN. En el CM metastásico se han demostrado tasas de respuesta del 26% a 34%.

El iniparib (4-yodo-3-nitrobenzamida) es un agente antitumoral que se está investigando en estudios clínicos, como tratamiento único o en combinación con otros esquemas quimioterapéuticos, para el tratamiento de los tumores sólidos avanzados. Originalmente, fue

estudiado como un inhibidor poli(ADP ribosa)polimerasa (PARP). Sin embargo, en estudios preclínicos recientes se demostró que el iniparib no presenta las características de los inhibidores PARP. Se ha sugerido que parece actuar como un profármaco, cuyo grupo nitro se convierte en un grupo nitroso o un radical nitrosilo mediante dos procesos alternativos de reducción: por un lado, formaría un metabolito que, al desacoplar el transporte de electrones en la fosforilación oxidativa, parece producir especies reactivas de oxígeno en niveles citotóxicos. También se observó que el iniparib mejora la acción antiproliferativa y los efectos citotóxicos de la quimioterapia con G + C en modelos preclínicos de CMTN.

Un estudio aleatorizado, en fase II, realizado en pacientes con CMTN que habían recibido hasta un máximo de 2 ciclos de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica, mostró que el agregado de iniparib a G + C (G + C + I) mejoró de 34% a 56% ( $p = 0.015$ ) la tasa de beneficio clínico, del 32% a 52% la tasa de respuesta objetiva ( $p = 0.02$ ), la supervivencia libre de progresión (SLP; *hazard ratio* [HR]: 0.59;  $p = 0.01$ ) y la supervivencia general (SG; HR: 0.57;  $p = 0.01$ ), sin aumentar la toxicidad del tratamiento.

La finalidad del presente estudio en fase III fue evaluar la eficacia y la seguridad de iniparib al combinarlo con G + C en pacientes con CMTNm. Con ese objetivo se investigó a pacientes con diagnóstico de CMTN en estadio IV, recurrente localmente, que habían recibido como máximo 2 ciclos anteriores de quimioterapia. Las participantes fueron asignadas al azar al esquema terapéutico con gemcitabina (1 000 mg/m<sup>2</sup>) y carboplatino (días 1 y 8) solamente (G + C) o sumados a iniparib (5.6 mg/kg, en los días 1, 4, 8, y 11), cada 3 semanas (G + C + I). La asignación al azar se estratificó según el número de quimioterapias previas. Fueron evaluadas la SG y la SLP. Las pacientes que recibían G + C podían pasar al grupo G + C + I durante la progresión del estudio.

El presente estudio multicéntrico se realizó en los EE.UU. entre julio de 2009 y marzo de 2010, en 519 pacientes que fueron asignadas al azar al tratamiento con G + C ( $n = 258$ ) o G + C + I ( $n = 261$ ). Catorce pacientes en el grupo de G + C y 6 participantes del grupo G + C + I no recibieron tratamiento. Un total de 161 pacientes (62%) pasó del grupo de G + C al de G + C + I después de documentar la progresión de la enfermedad con el primer esquema. Las características iniciales de las enfermas fueron similares en los dos grupos de tratamiento. Un total de 149 pacientes (58%) en el grupo de G + C y 148 mujeres (57%) en el grupo de G + C + I recibieron la quimioterapia en estudio como primera línea de tratamiento para el CMTNm.

La mayor parte de las pacientes había recibido quimioterapia adyuvante (G + C: 59%; G + C + I: 52%) o neoadyuvante (G + C: 30%; G + C + I: 31%) y había sido tratada previamente con una antraciclina y un taxano (G + C: 87%; G + C + I: 87%). La mediana del tiempo libre de enfermedad (TLE) fue 18.0 meses en el grupo de G + C y de 15.8 meses en el grupo de G + C

+ I. Entre las pacientes que recibieron la primera línea de tratamiento, la mediana del TLE fue de 19.1 meses en el grupo de G + C y de 13.2 meses en el grupo de G + C + I. En la segunda y la tercera líneas, la mediana del TLE fue de 17.2 meses para el grupo de G + C y de 19.6 meses para el grupo que recibió G + C + I.

Antes del cambio de tratamiento, las pacientes habían recibido una mediana de 5 ciclos (rango: 1 a 28) y 6 ciclos (rango: 1 a 33) en los grupos de G + C y de G + C + I, respectivamente. La mediana de la intensidad de la dosis relativa de G + C fue del 70% aproximadamente para los dos fármacos en ambos grupos. La mediana relativa de intensidad de la dosis de iniparib fue del 98%. La mediana del número de ciclos administrados después del cambio de G + C a G + C + I fue de 2 (rango: 1 a 16 ciclos).

Hasta el 21 de noviembre de 2010, fecha de corte de la información, se habían producido 261 muertes, aproximadamente el 50% de las pacientes. No se alcanzaron los criterios predefinidos para ninguno de los resultados finales establecidos: SG ( $p = 0.28$  [nivel necesario para la significación estadística = 0.04]) y SLP ( $p = 0.027$  [nivel necesario para la significación estadística = 0.01]). Para la población por intención de tratar, la mediana de la SG fue de 11.8 meses en el grupo de G + C + I y de 11.1 meses en las mujeres tratadas con G + C (HR: 0.88, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.69 a 1.12). La mediana de la SLP fue de 5.1 meses en el grupo de G + C + I y de 4.1 meses en el grupo de G + C (HR: 0.79, IC 95%: 0.65 a 0.98).

En los análisis exploratorios por línea de tratamiento, las pacientes que recibieron el tratamiento de primera línea tuvieron una mediana de SG de 12.4 meses en el grupo de G + C + I frente a 12.6 meses en el grupo de G + C (HR: 1.11, IC 95%: 0.78 a 1.57); la mediana de la SLP fue de 5.6 meses en el grupo de G + C + I y de 4.6 meses en el grupo de G + C (HR: 0.88, IC 95%: 0.67 a 1.17). En el subgrupo de segunda y tercera líneas, la mediana de la SG fue de 10.8 meses en el grupo de G + C + I frente a 8.1 meses en el grupo de G + C (HR: 0.65, IC 95%: 0.46 a 0.91), en tanto que la mediana de la SLP fue de 4.2 meses en el grupo de G + C + I y de 2.9 meses en el grupo de G + C (HR: 0.68, IC 95%: de 0.50 a 0.92).

El 31 de julio de 2011, fecha en la había fallecido el 70% de las enfermas (365), se realizó otro análisis de SG. En la población por intención de tratar, la mediana de la SG fue de 12.2 meses en el grupo de G + C + I y de 11.1 meses en el grupo de G + C (HR: 0.85, IC 95%: 0.69 a 1.04). En el subgrupo de primera línea, la mediana de la SG en el grupo de G + C + I fue de 12.3 meses, frente a 13.9 meses en el grupo de G + C (HR: 1.07, IC 95%: 0.80 a 1.40). En el subgrupo de segunda y tercera líneas, la mediana de la SG fue de 12.1 meses en el grupo de G + C + I frente a 8.1 meses en el grupo tratado con G + C (HR: 0.60, IC 95%: 0.45 a 0.82).

También se analizó la consistencia del efecto del tratamiento teniendo en cuenta las características demográficas, las características basales y los factores pronósticos. El resultado de la interacción entre

el número de líneas previas de quimioterapia para el CMTNm y el grupo de tratamiento y la SG fue estadísticamente significativo ( $p = 0.006$ ), lo que parece indicar que el efecto del tratamiento difiere según el grado de quimioterapia previa para CMTNm. No se encontraron evidencias de interacción con el tratamiento para el resto de las variables.

La incidencia de efectos adversos grado  $\geq 3$  fue del 88.6% en el grupo de G + C + I y del 86.1% en las mujeres tratadas con G + C. La tasa de eventos adversos graves fue mayor en el grupo de G + C + I (37.6%) que en el de G + C (27.9%). Los efectos adversos encontrados con mayor frecuencia fueron neutropenia (62% con G + C + I frente a 53% con G + C) y trombocitopenia (29% con G + C + I y 24% con G + C). En el 13.9% de las pacientes tratadas con G + C y en el 15.3% de las mujeres asignadas a G + C + I fue necesario interrumpir al menos un componente del esquema terapéutico debido a la trombocitopenia. En el caso de la neutropenia, la interrupción se produjo en el 7% de las pacientes tratadas con G + C y en el 12.2% del grupo de G + C + I. Las tasas de mortalidad debido a la toxicidad de los fármacos fueron similares en ambos grupos.

En síntesis, señalan los autores, al analizar los resultados de los 519 casos asignados en forma aleatoria al tratamiento con G + C + I o con G + C, no se observó una diferencia estadísticamente significativa para la SG ni la SLP. En un análisis exploratorio secundario se encontró que en las pacientes en segunda y tercera líneas de tratamiento había mejorado la SG. Los perfiles de seguridad de ambos esquemas de tratamiento fueron similares.

Según concluyen los investigadores, el estudio no cumplió con los criterios predefinidos para los criterios principales de valoración de SLP y SG en la población estudiada. El beneficio potencial observado con el iniparib en el subgrupo de segunda y tercera líneas requeriría de la implementación de evaluaciones adicionales.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145689](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145689)

## 8 - Es Fundamental el Diagnóstico Adecuado de las Pacientes con Cambios Sospechosos de las Células Endocervicales

Kodiathodi S, Chattopadhyay S, Baldwin A, Franks P

British Journal of Cancer 111(5):851-857, Ago 2014

La frecuencia de alteraciones glandulares del cuello uterino es baja. No obstante, el diagnóstico de estas lesiones no resulta simple. Los cambios de las células de las glándulas endocervicales en las cuales no es posible descartar la discariosis se denominan cambios nucleares límite (CNL). En general, estos grupos de células endocervicales presentan características que sugieren una neoplasia intraepitelial cervical glandular. De acuerdo con los datos disponibles, la incidencia de CNL

en las células endocervicales es baja. Esta característica celular se asocia con lesiones escamosas premalignas, con el adenocarcinoma endocervical *in situ* y con el adenocarcinoma de cuello uterino y endometrio, aunque también puede relacionarse con lesiones benignas, como los pólipos endocervicales o la cervicitis.

El diagnóstico citológico de los CNL no es sencillo y puede confundirse con las lesiones de células escamosas. Además, la ausencia de información y de recomendaciones terapéuticas complica el tratamiento de las pacientes que presentan CNL. También resulta complicado diferenciar los CNL de las lesiones de origen endocervical y endometrial. De acuerdo con los datos existentes, los índices de lesiones endometriales premalignas y malignas en mujeres con CNL que no presentan infección provocada por el virus del papiloma humano de alto riesgo (HR-HPV [*high risk human papillomaviruses*]) varían entre el 3% y 5%. Este hallazgo no coincide con las pautas vigentes de seguimiento de las pacientes.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la evolución clínica de las mujeres que presentan CNL, definir la precisión de la colposcopia para identificar las lesiones de alto grado en este subgrupo de pacientes y proponer un algoritmo terapéutico más coherente.

El estudio fue retrospectivo y se llevó a cabo en el *Northumbria Healthcare Trust*, que brinda atención a medio millón de personas residentes en la región norte del Reino Unido. Los extendidos citológicos provenientes de las pacientes de esta región son procesados en los servicios regionales. Asimismo, las evaluaciones colposcópicas tienen lugar en centros locales de salud. Para realizar el presente estudio se tuvieron en cuenta los extendidos citológicos clasificados como límites e incluidos en la base de datos *Excelicare Colposcopy*. Dichos extendidos se evaluaron con el fin de seleccionar los casos correspondientes a CNL con atipia endocervical.

Las pacientes incluidas en el análisis fueron las evaluadas dentro de los 6 meses de la toma del primer extendido citológico. Se prestó atención a las características demográficas y los antecedentes clínicos. En presencia de CNL, las participantes fueron evaluadas mediante colposcopia y biopsia de las áreas alteradas. Ante la presencia de lesiones de alto grado se ofreció la biopsia excisional. Ante la exéresis completa de las lesiones escamosas, las pacientes fueron dadas de alta y reevaluadas a los 6 meses mediante otro extendido citológico cervical. La identificación de lesiones de bajo grado en la biopsia fue seguida por la reevaluación a los 6 meses mediante otro extendido citológico y colposcopia. Los hallazgos normales indicaron la necesidad de reevaluar a las pacientes en 6 meses, para luego continuar con los estudios de rutina. Las mujeres sintomáticas, con hemorragias anormales, fueron evaluadas mediante biopsia de endometrio y ecografía pélvica.

Durante el período de estudio se identificaron 3 000 mujeres con extendidos citológicos cervicales con características límite, 175 de las cuales presentaron

CNL. No obstante, en el presente ensayo se incluyeron las 167 mujeres que fueron evaluadas dentro de los 6 meses posteriores desde el primer extendido citológico realizado. La media de edad de las mujeres evaluadas fue de 43 años. El 9% tenía antecedentes de tratamiento y el 21% había presentado extendidos con alteraciones con anterioridad. El 12% de las mujeres presentaba síntomas, el 15% se encontraba en la posmenopausia y el 28% recibía algún tipo de tratamiento hormonal.

El 93% de las participantes presentó resultados satisfactorios ante la evaluación colposcópica. El análisis histológico pudo llevarse a cabo en el 92% de las mujeres. En la mayoría de los casos, dicho análisis tuvo lugar mediante biopsias excisionales. La evaluación inicial indicó que el 22% de las pacientes presentaba lesiones de alto grado. Esto también se observó en el 3% y 97% de las evaluaciones efectuadas mediante biopsia excisional y diagnóstica, respectivamente.

El período medio de seguimiento fue de 12 meses. Durante el primer año se identificaron 4 pacientes con resultados histológicos de alto grado que habían presentaron resultados de bajo grado en el análisis inicial. También se detectaron hallazgos histológicos de alto grado en 7 mujeres, y citológicos en una, con biopsias inicialmente inadecuadas para el análisis.

En total, se identificaron 50 histologías de alto grado, 2 de las cuales se correspondieron con carcinomas cervicales invasivos. Dichos diagnósticos tuvieron lugar en la evaluación inicial o durante el año siguiente de seguimiento en el 74% y 26% de los casos, respectivamente. La mayoría de las lesiones fueron de tipo escamoso, en tanto que las lesiones glandulares puras tuvieron una frecuencia menor. El 30% y 18% de las mujeres presentaron histología de bajo grado y lesiones benignas, respectivamente. Sólo 11 de las 48 pacientes con colposcopia satisfactoria e histología de alto grado presentaron lesiones de alto grado en la colposcopia. De acuerdo con lo estimado, la sensibilidad y la especificidad de la colposcopia para la detección de lesiones de alto grado fueron 23% y 94%, en tanto que los valores predictivos positivos y negativos correspondientes fueron 61% y 73%, en igual orden. Por último, las mujeres que recibieron el diagnóstico de carcinoma invasivo presentaron una apariencia normal ante la evaluación visual y colposcópica.

Los resultados obtenidos arrojaron un índice del 30% de lesiones de alto grado. El 24% de dichas lesiones fueron glandulares puras. Estos resultados coincidieron con la información disponible hasta el momento. En el Reino Unido, las mujeres HR-HPV positivas, con CNL y resultados negativos en la colposcopia son evaluadas mediante exámenes de rutina. En cambio, las mujeres HR-HPV negativas, con CNL, no son evaluadas mediante colposcopia. El índice de positividad ante la detección del HR-HPV entre las mujeres con CNL fue del 71%, en tanto que en las mujeres con histología de alto grado dicho índice fue del 33%. Otra cuestión a tener en cuenta es que las evaluaciones de seguimiento realizadas en la actualidad tienen lugar

sobre todo mediante colposcopia, aunque los hallazgos colposcópicos normales no indican necesariamente la ausencia de lesiones. Más aún, la combinación de análisis citológicos y colposcópicos puede ser insuficiente para la detección de adenocarcinomas cervicales pequeños o endocervicales *in situ*.

En el presente estudio, ninguna de las lesiones glandulares puras aparentó ser de origen glandular o de alto grado ante la evaluación colposcópica. Esto tuvo lugar a pesar de la evaluación por parte de colposcopistas certificados por la *British Society of Colposcopy and Cervical Pathology*. Es decir, la identificación de lesiones glandulares mediante colposcopia es difícil. En consecuencia, la formulación de un plan de seguimiento sobre la base de la colposcopia en pacientes con extendidos citológicos alterados puede ser inadecuada.

La aplicación de biopsia excisional en todas las mujeres con CNL, con el fin de identificar lesiones glandulares, podría resultar en un tratamiento excesivo, con el riesgo que dicha intervención conlleva. Además, los CNL observados en mujeres de alrededor de 35 años generalmente se originan en hiperplasias o carcinomas endometriales. En la actualidad, se recomienda la derivación de todas las mujeres con células glandulares atípicas para la evaluación colposcópica inmediata. En estos casos, pueden efectuarse la colposcopia, el curetaje endocervical y la biopsia endometrial. Además, la primera evaluación puede incluir el análisis de la presencia del HR-HPV. Si los estudios efectuados no indican alteraciones glandulares o lesiones intraepiteliales, las pacientes positivas o negativas para el HR-HPV son reevaluadas a los 6 o 12 meses, respectivamente. Ante un resultado negativo en presencia de células glandulares atípicas que sugieren neoplasia, está indicada la biopsia excisional diagnóstica.

Los autores del presente estudio sugieren aplicar una estrategia fiable y racional en presencia de CNL, que incluye la realización de colposcopia y biopsia a todas las pacientes con CNL en presencia de HR-HPV. Ante un resultado colposcópico negativo es recomendable la valoración multidisciplinaria para formular un plan de acción acorde con las necesidades de cada paciente. Ante un hallazgo colposcópico negativo se recomienda repetir el extendido e incluir una muestra de material endocervical y una evaluación para detectar la presencia de HR-HPV a los 6 meses de seguimiento. Además, las mujeres de aproximadamente 40 años que no presentan infección por HR-HPV, con un nivel de riesgo elevado o síntomas, deben ser derivadas a un especialista con el fin de realizar una exploración ecográfica y una biopsia endometrial.

De acuerdo con la conducta diagnóstica vigente en el Reino Unido, cerca de 650 mujeres con lesiones de alto grado son derivadas para realizarse estudios de seguimiento de rutina. Además, el empleo del algoritmo diagnóstico vigente, basado en la presencia de HR-HPV, implica que el período transcurrido hasta el diagnóstico de las lesiones no observadas puede variar entre 3 y 5 años, según la edad de las pacientes. En cambio, el algoritmo sugerido por los autores

permitiría diagnosticar las lesiones a los 6 meses de seguimiento.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca su naturaleza retrospectiva y la probabilidad de omisión de información. La información disponible permite indicar que la prevalencia de infección provocada por el HR-HPV varía entre el 20% y 71%, en tanto que el valor predictivo positivo asociado con las lesiones de alto grado es del 50% a 62%. Dicha asociación debe comprobarse mediante estudios adicionales. Su confirmación podría indicar la necesidad de aplicar estrategias diagnósticas más intensivas, como la biopsia excisional en presencia de CNL y HR-HPV. La realización de estudios adicionales permitirá validar el nuevo algoritmo propuesto por los autores.

Los CNL observados en las células endocervicales no son frecuentes, pero suponen un riesgo significativo de obtener resultados desfavorables ante la evaluación histológica. Dichos resultados incluyen las lesiones glandulares y los carcinomas invasivos. A pesar de la obtención de resultados negativos ante la evaluación inicial, el riesgo de aparición de un cuadro clínicamente significativo durante el período de seguimiento es elevado. En la actualidad, la evaluación de las pacientes con infección por HR-HPV tiene lugar mediante colposcopia, aunque esta técnica no es apropiada para detectar lesiones glandulares. Los resultados obtenidos indicaron que una proporción significativa de mujeres con hallazgos colposcópicos negativos presentarán resultados desfavorables ante la evaluación histológica durante el primer año de seguimiento. Por este motivo, es necesario aplicar un algoritmo diagnóstico y terapéutico más integral que permita disminuir la probabilidad de omisión diagnóstica.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144026](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144026)

## 9 - Papel Supresor Tumoral de HOXB9 en el Adenocarcinoma de Colon

Zhan J, Niu M, Zhang H y colaboradores

**British Journal of Cancer** 111(5):883-893, Ago 2014

HOXB9 es miembro de la familia de factores de transcripción *homeobox* (HOX), que agrupa a 39 genes en los seres humanos y se clasifica en HOX A, B, C y D. La familia de genes HOX se asocia con la tumorigenicidad y la progresión (crecimiento tumoral y angiogénesis). HOXB9 cumple un papel importante en el desarrollo embrionario y en la progresión de diversas neoplasias, como los cánceres de mama y de pulmón. Además, provoca la angiogénesis y la invasión tumoral, así como metástasis pulmonares en el cáncer de mama, que es un factor pronóstico. También, HOXB9 es capaz de inducir la transición epitelial a mesenquimática (TEM), proceso asociado con la invasión tumoral y la resistencia a los agentes quimioterápicos y la radioterapia mediante la aceleración del daño del ADN. Sin embargo, en un estudio publicado en 2013, se

encontró que la disminución de la expresión de HOXB9 se relacionó con una peor supervivencia general en personas con carcinoma gástrico, lo que indica que puede cumplir diferentes papeles durante la progresión del cáncer bajo distintas circunstancias.

Según los autores, no hay estudios que hayan evaluado la importancia clínica de la expresión de HOXB9 en la progresión del adenocarcinoma de colon en los seres humanos. El cáncer de colon es una de las neoplasias más frecuentes en todo el mundo y es la cuarta causa de muerte por cáncer. En esta investigación se evaluó la expresión de HOXB9 en 63 casos de adenocarcinoma de colon y en tejidos sanos utilizados como grupo control y se estableció la relación entre la expresión de HOXB9 y las características clinicoanatomopatológicas. Además, se evaluó el papel pronóstico de HOXB9 en el adenocarcinoma de colon, así como su papel funcional en la regulación de la progresión tumoral *in vitro* e *in vivo*. Por último, se identificó que HOXB9 es un nuevo factor de transcripción, supresor tumoral que inhibe el crecimiento tumoral y las metástasis en un modelo de adenocarcinoma de colon en ratones mediante la inducción de la transición mesenquimática a epitelial (TME), el proceso opuesto a la TEM.

Las muestras de tejido tumoral (n = 63) se obtuvieron de los pacientes con adenocarcinoma de colon sometidos a cirugía en el *Peking University Health Science Center* entre julio de 2006 y septiembre de 2007. Las muestras de tejido colónico sano (n = 63) se obtuvieron de la misma cohorte de pacientes con cáncer de colon, con una distancia de por lo menos 2 cm de los tumores. La supervivencia se estimó a partir del momento de la cirugía y la supervivencia general se analizó hasta agosto de 2012. La mediana del tiempo de observación para la supervivencia general fue de 47 meses (3 a 73 meses). En total, 27 personas fallecieron durante el seguimiento. Los participantes incluidos en este estudio no recibieron terapias adyuvantes y neoadyuvantes. La mediana de la edad de los pacientes fue de 70 años (24 a 90 años) y el 53.97% correspondió al sexo masculino.

La expresión de HOXB9 en las líneas celulares de adenocarcinoma de colon y en la cohorte de los pacientes se evaluó separadamente por el análisis de *Western blot* y por inmunohistoquímica. La expresión del gen blanco regulado por HOXB9 se determinó por la secuenciación de ARN en las células de adenocarcinoma de colon con sobreexpresión de HOXB9. Se realizaron ensayos de invasión y motilidad celular. Para la realización de los experimentos de crecimiento tumoral y de metástasis *in vivo*, se implantaron, en el flanco, a ratones lampiños Balb/c  $1 \times 10^6$  células con sobreexpresión de HOXB9. La correlación entre la expresión de HOXB9 con la supervivencia de los participantes se evaluó por el análisis de Kaplan-Meier.

Las pruebas de *chi* al cuadrado y exacta de Fisher y el coeficiente de correlación de Spearman se utilizaron para analizar la correlación entre la expresión de HOXB9 y las características clinicoanatomopatológicas de los pacientes con adenocarcinoma de colon. Se consideró

estadísticamente significativo un valor de  $p$  de 0.05 o menor.

Se encontró que el aumento en la expresión de HOXB9 predijo una supervivencia general más prolongada en los pacientes con adenocarcinoma de colon. Cuando se volvieron a analizar los datos de *Oncomine Wooster Cellline*, se encontró que los niveles de expresión de HOXB9 en las líneas celulares de 19 tipos diferentes de cáncer variaron y que el máximo nivel de expresión de HOXB9 correspondió a las líneas celulares de cáncer de colon. El análisis del nivel de expresión de HOXB9 en 17 tipos diferentes de cáncer en pacientes oncológicos en el conjunto de datos del *Oncomine Bittner Multi-cancer data* demostró que el máximo nivel de expresión de HOXB9 se encontró en los pacientes con adenocarcinoma de colon. Además, se confirmó la expresión de la proteína HOXB9 en las líneas celulares de adenocarcinoma de colon. HOXB9 tuvo mayor expresión en el colon, pero no se detectó en el intestino o el duodeno del ratón, lo que indicó que puede cumplir un papel importante en el mantenimiento de la estructura y la función normales del epitelio colónico. Los datos en conjunto indicaron que HOXB9 se expresa como niveles de ARN y proteínas en las líneas celulares y en los tejidos tumorales de adenocarcinoma de colon y del colon sano, con un papel probable en la progresión del adenocarcinoma de colon.

La expresión de HOXB9 fue superior en los tumores bien diferenciados con respecto a aquellos con moderada o mala diferenciación. El coeficiente de correlación de Spearman demostró que el nivel de expresión de HOXB9 se correlacionó con el grado de diferenciación en los adenocarcinomas de colon, lo cual demostró que cumple un papel en la diferenciación del adenocarcinoma de colon.

Cuando se analizó la expresión de HOXB9 por inmunohistoquímica en la cohorte de pacientes, se encontró un aumento de su expresión en más de la mitad de los 63 pacientes con adenocarcinoma de colon (55.56%). La expresión de HOXB9 fue mayor en los pacientes con adenocarcinoma de colon tipo tubular bien diferenciado, en comparación con aquellos con mala diferenciación ( $p = 0.0068$ ). El adenocarcinoma de colon de grado IV tuvo un nivel de expresión HOXB9 inferior al de grado I ( $p = 0.05$ ) y el nivel de expresión de HOXB9 se correlacionó con la tasa de supervivencia de los pacientes. El grupo con adenocarcinoma de colon que permaneció con vida tuvo mayor expresión de HOXB9 respecto de los pacientes que fallecieron ( $p < 0.05$ ). En el análisis de Kaplan-Meier se encontró que la mayor expresión de HOXB9 se correlacionó con una supervivencia más prolongada de los pacientes. Estos datos indicaron que el nivel de expresión de HOXB9 tuvo valor pronóstico en las personas con adenocarcinoma de colon. El mayor nivel de expresión de HOXB9 puede predecir resultados favorables. Resta dilucidar el papel funcional de HOXB9 en la progresión del adenocarcinoma de colon.

También se analizó la función de HOXB9 en la regulación de la progresión de adenocarcinoma

de colon. Los datos obtenidos indicaron que la sobreexpresión de HOXB9 inhibió el crecimiento de las células de adenocarcinoma de colon, la migración y la invasión *in vitro*. La sobreexpresión de HOXB9 inhibió el crecimiento de las células de adenocarcinoma de colon y las metástasis pulmonares y hepáticas en el modelo *in vivo* con ratones lampiños.

Los datos en conjunto indicaron que el aumento en la expresión de HOXB9 ejerce un papel supresor para la progresión de las células de adenocarcinoma de colon, tanto *in vitro* como *in vivo*, con la consiguiente mejor supervivencia. El silenciamiento de HOXB9 promovió estas funciones.

HOXB9 diferenció al adenocarcinoma de colon mediante un mecanismo que estimula la TME por un proceso de regulación por disminución de los factores de transcripción que promueven la TEM, como Snail, Twist, FOXC2 y ZEB1, y la regulación por aumento de las proteínas epiteliales, como cadherinas E, claudinas 1, 4 y 7, ocludina y ZO-1, que promueven la diferenciación.

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron que HOXB9 suprimió el crecimiento tumoral, la invasión y las metástasis de pulmón e hígado en un modelo de adenocarcinoma de colon en ratones, a diferencia de las investigaciones previas que encontraron que intervino en la progresión de los cánceres de pulmón y de mama. El incremento en la expresión de HOXB9 se correlacionó con una supervivencia más prolongada de los pacientes, lo cual indicó que HOXB9 es un factor transcripcional supresor tumoral en los adenocarcinomas de colon. Estos datos tomados en conjunto señalaron que HOXB9 ejerce papeles diversos e, incluso, opuestos en diferentes tipos de cáncer. El hecho de que HOXB9 promueva o suprima la progresión tumoral puede atribuirse al origen tisular y al microambiente de los tumores.

La mayor expresión de HOXB9 promovió la diferenciación celular en los adenocarcinomas de colon mediante el mecanismo de TME, proceso que transforma las células mesenquimáticas en epiteliales. Las estrategias terapéuticas para inducir la diferenciación se aplicaron en diferentes tipos de cáncer. En los adenocarcinomas de colon, la diferenciación se asoció con mejores resultados terapéuticos y una supervivencia más prolongada. En esta investigación, los niveles de expresión de HOXB9 se encontraron aumentados en los adenocarcinomas de colon bien diferenciados. El incremento en la expresión de HOXB9 inhibe el crecimiento celular y la invasión del adenocarcinoma de colon. Los mecanismos subyacentes de estas funciones se deben a la regulación por aumento de proteínas epiteliales, como cadherina E, proteínas de unión estrecha como claudinas, ocludina y ZO-1.

La expresión de HOXB9 fue mayor en los pacientes que permanecieron con vida y el aumento en la expresión produjo una supervivencia más prolongada. Estos datos indican que la detección de los niveles de HOXB9 puede permitir evaluar los resultados

terapéuticos y tener valor pronóstico en los pacientes con adenocarcinoma de colon.

En conclusión, los investigadores señalan que HOXB9 es una nueva proteína supresora tumoral que inhibe el crecimiento celular tumoral, la migración, la invasión y las metástasis en el adenocarcinoma de colon mediante un mecanismo principal que consiste en la inducción de la diferenciación celular por la promoción de la TME. El aumento en la expresión de HOXB9 anticipa un desenlace favorable en los pacientes con adenocarcinoma de colon, con una supervivencia más prolongada.



+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144028

## 10 - El Ácido Retinoico y la Citotoxicidad Mediada por el Trióxido de Arsénico

Valenzuela M, Glorieux C, Buc Calderon P y colaboradores

British Journal of Cancer 111(5):874-882, Ago 2014

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de la leucemia mieloide aguda (LMA), que se caracteriza por la presencia de la translocación recíproca t(15;17) (q22;q21) que genera la fusión entre el gen del supresor tumoral de LPA y el del receptor alfa del ácido retinoico (RalfaAR). La proteína que resulta de la fusión de estos genes (LPA-RalfaAR) bloquea la transcripción de los genes relacionados con el programa de diferenciación de progenitores mieloides. La terapia que se utiliza habitualmente en estos casos incluye el ácido retinoico, que promueve la detención del crecimiento celular, la diferenciación en granulocitos y la apoptosis de células mieloides, en parte por la degradación de la proteína anómala y la mayor expresión del RalfaAR. Los esquemas estándares de quimioterapia para el tratamiento de la LPA incluyen la administración de ácido retinoico trans (ART) y antraciclina o el primero en combinación con citosina Ara-C. A pesar de las altas tasas de remisión, en general no se observan los resultados deseados luego de la exposición prolongada a ART y otros quimioterápicos; por ejemplo, aparece el síndrome por ácido retinoico, se verifican tasas altas de mortalidad y resistencia a los fármacos.

Además de las estrategias tradicionales, la administración de trióxido de arsénico, solo o en combinación con ácido retinoico o quimioterapia, se ha convertido en una alternativa eficaz para el tratamiento de pacientes con LPA de diagnóstico reciente o recidivante. Su uso se asoció con la reducción de las tasas de mortalidad temprana y con mayor porcentaje de remisión completa y supervivencia libre de remisión; además, resultó eficaz en otros subtipos de LMA, de síndrome mielodisplásico y mieloma múltiple. La eficacia del trióxido de arsénico en pacientes con LPA se relacionó con su efecto citotóxico y su capacidad de promover la degradación de la proteína LPA-RalfaAR, pero se ha informado resistencia adquirida a este fármaco y al ART. La combinación de ácido retinoico

y trióxido de arsénico favorece la degradación de esta proteína, pero aún se desconoce si el ART modifica las respuestas celulares desencadenadas por el trióxido de arsénico e inhibe las vías de supervivencia necesarias para la aparición de resistencia a éste.

La supervivencia de las células de leucemia luego del tratamiento con quimioterapia se asocia con la activación de la vía Nrf2. En condiciones normales, los niveles bajos de Nrf2 en el citosol se mantienen por la interacción física con Keap1, que promueve la ubiquitinación de Nrf2 y la degradación subsiguiente mediada por el proteasoma. En respuesta al estrés oxidativo o electrofílico se libera Nrf2 y se transloca al núcleo, donde reconoce elementos de respuesta presentes en los promotores de genes de citoprotección y desintoxicación.

El objetivo del presente estudio fue demostrar que la inhibición de la respuesta antioxidante que depende de Nrf2, desencadenada por trióxido de arsénico por parte del ART, se correlaciona con mayor citotoxicidad en células de LPA NB4, con efecto dependiente de la función del RalfaAR.

Para esta investigación se utilizaron líneas celulares derivadas de LMA (HL60 y THP-1) y líneas derivadas de LPA (como NB4 y NB4-R2) con mutaciones en la proteína LPA-RalfaAR que inhiben la función transcripcional del RalfaAR. Para determinar los niveles de proteínas se utilizó la prueba de *Western blot* y se aisló el ARN mensajero de los preparados. Las células se incubaron en presencia de distintos fármacos; luego, se evaluó la viabilidad celular y se determinaron los niveles de actividad de la caspasa y la concentración de glutatión.

Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de variancia de una vía y la de Dunnett o Tukey; se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

En las líneas celulares derivadas de LMA se observó acumulación rápida de Nrf2 nuclear en presencia de trióxido de arsénico, sin cambios en las células no tratadas. Este aumento de la expresión proteica se asoció con la activación de la transcripción de NQO1 y hemooxigenasa 1 (HO-1), objetivos moleculares de Nrf2, especialmente por parte del trióxido de arsénico y, en menor medida, por otro activador. El silenciamiento de Nrf2 evitó la inducción de NQO1 y HO-1, al exponer las células a trióxido de arsénico, por lo que se confirmó que ésta dependía de la activación del primero. Las células derivadas de LMA luego fueron expuestas a trióxido de arsénico, Ara-C o daunorrubicina; se observó que sólo la presencia del primer compuesto se asoció con aumento de la expresión de NQO1 y HO-1 (excepto cuando se utilizaron dosis altas, posiblemente por efecto inhibitorio sobre la transcripción por daño sobre el ADN), pero no cuando se emplearon los otros dos fármacos. Los niveles de glutatión intracelular aumentaron sólo cuando las células fueron expuestas a trióxido de arsénico y el otro activador de Nrf2, pero no en presencia de Ara-C o daunorrubicina. Estos hallazgos indicaron que el trióxido de arsénico desencadena una respuesta antioxidante en células de LMA, que se caracteriza por la activación de Nrf2 y la inducción de

sus objetivos. Los efectos del trióxido de arsénico fueron inhibidos por la N-acetilcisteína, pero no por otras moléculas antioxidantes, como el manitol o el tiron. No se detectaron especies reactivas de oxígeno en las células de LMA expuestas a trióxido de arsénico, por lo que su formación no parece ser el mecanismo principal por el cual se activa Nrf2 en estas células.

Los elementos antioxidantes HO-1 y glutatión, que se inducen luego de la activación de la vía Nrf2, parecen desempeñar un papel importante en la resistencia contra la citotoxicidad mediada por el trióxido de arsénico en células de LMA y LPA. Para evaluar este fenómeno se incubaron células HL60, THP-1 y NB4 junto con distintas concentraciones de trióxido de arsénico y la presencia o ausencia de un inhibidor de HO-1 (protoporfirina IX). Se detectó que el agregado del inhibidor se asoció con mayor citotoxicidad en las células HL60 y THP-1 expuestas a trióxido de arsénico por 48 horas, efecto que no se observó cuando se utilizó la forma inactiva del inhibidor. Las células NB4 fueron sensibles a las menores concentraciones de trióxido de arsénico, en tanto que en células en las que no se induce la HO-1 en respuesta de trióxido de arsénico o el activador de Nrf2, la citotoxicidad mediada por trióxido de arsénico no se vio afectada por la protoporfirina IX. Se detectó 3 veces mayor actividad de la caspasa cuando las células HL60 se trataron con trióxido de arsénico en presencia del inhibidor de la HO-1, en comparación con la exposición a trióxido de arsénico solamente. La incubación de células HL60 en presencia del inhibidor no se asoció con cambios en la activación de la caspasa cuando se agregaron metotrexato, daunorrubicina o Ara-C.

En otro experimento, la concentración de glutatión de células HL60 y NB4 se redujo mediante el uso de un inhibidor de su síntesis que disminuye los niveles un 90% y, luego, se agregó trióxido de arsénico, tras lo cual la muerte celular mediada por este compuesto aumentó considerablemente. Esto indicó que la interferencia con la expresión de HO-1 y el glutatión, objetivos de Nrf2, se asocia con mayor citotoxicidad mediada por trióxido de arsénico, por lo que desempeñan un papel protector en las células de LMA y LPA.

A continuación se evaluó si el ácido retinoico modula la activación de Nrf2 en respuesta a trióxido de arsénico. Cuando las células HL60 y NB4 se expusieron a este compuesto en presencia de ART se observó la reducción de la translocación nuclear de Nrf2, la inducción de la expresión de NQO1 y HO-1 y el aumento en la concentración de glutatión. La inhibición de la actividad de Nrf2 inducida por trióxido de arsénico en presencia de ART se acompañó de mayor citotoxicidad. La viabilidad de las células tumorales HL60 y NB4 se redujo de 80% y 65%, respectivamente, al incubarlas con trióxido de arsénico, a 20% y 40%, en ese orden, cuando se utilizó este compuesto y ART. Los niveles de activación de la caspasa en células HL60 aumentaron de 5 veces más a 7 veces más (en células NB4, estos números fueron 3.5 y 5.5, respectivamente) cuando se utilizó trióxido de arsénico o la combinación entre éste

y ART, en igual orden, en comparación con células de control.

Posteriormente, se estudió el papel protector de la expresión de HO-1 (por activación de Nrf2) sobre la supervivencia de las células expuestas a trióxido de arsénico y ART. Después de la transfección de células HL60 con plásmidos que expresan el gen HO-1 se observó mayor expresión forzada de esta proteína, que fue suficiente para reducir la citotoxicidad mediada por trióxido de arsénico, pero sólo se asoció con reversión parcial, no significativa, de la citotoxicidad mediada por este compuesto y el ART. Esto indica que el ART actúa en forma sinérgica con el trióxido de arsénico para favorecer la citotoxicidad mediante la inhibición de la vía Nrf2 en células de LMA.

Por último, se investigó el papel del RalfaAR en los efectos mediados por ART sobre la vía Nrf2 en respuesta al trióxido de arsénico. Se observó que las células NB4 y NB4-R2 (estas últimas son resistentes al ART por mutaciones que inhiben la función de transcripción del RalfaAR) no se diferenciaron, incluso luego de 3 días de exposición a ART, a diferencia de las líneas HL60 y NB4. La incubación de células NB4 y NB4-R2 en presencia de trióxido de arsénico y ART reveló que, en las segundas, no hubo reducción de la inducción de la HO-1, a diferencia de las NB4; se observaron resultados similares con respecto al glutatión. En las segundas células tampoco se observó mayor citotoxicidad cuando se utilizó trióxido de arsénico y ART en combinación, a diferencia de las NB4. En estas últimas, la mayor citotoxicidad inducida por ART pudo evitarse con la administración de un tratamiento previo con un antagonista del RalfaAR.

Los resultados del presente estudio demostraron que el trióxido de arsénico fue el único fármaco que indujo los objetivos de Nrf2, en tanto que la citotoxicidad mediada por este compuesto fue independiente de la formación de especies reactivas de oxígeno. Se detectó que la HO-1 desempeña un papel importante en la resistencia a la citotoxicidad mediada por trióxido de arsénico en células de LMA, mientras que la inhibición del glutatión también se asoció con mayor citotoxicidad. Se demostró, además, que el ART es un inhibidor de la actividad de transcripción de Nrf2 en células de LMA expuestas a trióxido de arsénico, lo que se correlaciona con mayor citotoxicidad mediada por la activación del RalfaAR.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/144027](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/144027)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

# Contacto directo

Trabajos Distinguidos Oncología 23 (2015) 29

## con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página [www.siicsalud.com/main/geo.htm](http://www.siicsalud.com/main/geo.htm).

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante .....  
 Correo electrónico (e-mail).....  
 Domicilio profesional .....  
 C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....  
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

## con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Cirugía radical en cáncer cervicouterino...	• Dr. A. Torres Lobatón. Servicio de Oncología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Palenque N° 49, Col. Narvarte, CP 03020, México D.F., México
1	Señalización Oncogénica de KRAS en Cáncer...	• Dr. D. Saur. Department of Internal Medicine II, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, 81675, Munich, Alemania
2	Influencia de la Valoración del Perfil...	• Dr. R. Exner. Medical University of Vienna, Department of Surgery, A1090, Viena, Austria
3	Ganancias y Pérdidas de Material Cromosómico...	• Dra. M. Reuschenbach. Department of Applied Tumor Biology, Institute of Pathology, University of Heidelberg, 69120, Heidelberg, Alemania
4	Tratamiento Basado en la Evidencia...	• Dr. B. J. Monk. University of Arizona Cancer Center, Phoenix, Arizona, EE.UU.
5	Evaluación de un Ensayo de Quimiorrespuesta...	• Dr. S. L. Brower. Precision Therapeutics Inc., PA 15203, Pittsburgh, Pensilvania, EE.UU.
6	Recomendaciones sobre las Pruebas...	• American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA 22314, Virginia, EE.UU.
7	Tratamiento del Cáncer de Mama Triple...	• Dra. J. O'Shaughnessy. Baylor Sammons Cancer Center-Texas Oncology, Dallas, Texas, EE.UU.
8	Es Fundamental el Diagnóstico Adecuado...	• Dr. S. Kodiathodi. Department of Obstetrics and Gynaecology, Wansbeck Hospital, NE63 9JJ, Ashington, Reino Unido
9	Papel Supresor Tumoral de HOXB9...	• Dr. J. Zhan. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, Peking University Health Science Center, Beijing, China
10	El Ácido Retinoico y la Citotoxicidad Mediada...	• Dr. M. Valenzuela. Toxicology and Cancer Biology Research Group (GTOX), Louvain Drug Research Institute, Université Catholique de Louvain, Bruselas, Bélgica

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Oncología 23 (2015) 30

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son las mutaciones más frecuentes y tempranas en el adenocarcinoma ductal del páncreas?	A) Las mutaciones en EGFR. B) Las mutaciones en las quinasas de tirosinas. C) Las mutaciones en KRAS. D) Las mutaciones en MAPK.
2	¿Qué pacientes con cáncer de mama precoz podrían obtener mayores beneficios a partir de la inclusión del estudio de múltiples genes?	A) Las pacientes con perfil clínico de riesgo alto o intermedio, en quienes las variables aplicadas para su determinación muestran resultados discordantes. B) Sólo las pacientes con tumores con expresión de receptores para estrógenos. C) Sólo las pacientes con tumores con expresión exagerada de HER-2. D) Todas las pacientes con cáncer de mama precoz.
3	¿Cuál de las siguientes lesiones se asocia con índices de ganancia y pérdida cromosómica más elevados?	A) La neoplasia cervical intraepitelial de bajo grado. B) La neoplasia cervical intraepitelial de alto grado. C) El cáncer cervical invasivo. D) Todas las lesiones tienen el mismo nivel de ganancia y pérdida de material cromosómico.
4	Señale la opción correcta sobre el tratamiento de las pacientes con carcinoma cervical metastásico:	A) La opción de primera línea es la radioterapia. B) Las pacientes con carcinoma cervical metastásico no responden al tratamiento sistémico. C) La radioterapia siempre es curativa. D) La quimioterapia puede ser más eficaz que la radioterapia.
5	¿Cuáles de las siguientes son características de los marcadores predictivos?	A) Los marcadores predictivos están asociados con la respuesta (beneficio) o la falta de respuesta a una terapia en particular. B) Pueden utilizarse para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con un tratamiento específico. C) Constituyen una característica clínica o biológica que identifica a las personas con diferentes riesgos para un resultado específico, independientemente del tratamiento administrado. D) Las respuestas A y B son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Las mutaciones en KRAS.	En más de 90% de los casos hay mutaciones que activan a KRAS, y estas representan las alteraciones genéticas más frecuentes y tempranas en esta enfermedad, puesto que se detectan incluso en las lesiones de neoplasia intraepitelial 1A.	C
2	Las pacientes con perfil clínico de riesgo alto o intermedio, en quienes las variables aplicadas para su determinación muestran resultados discordantes.	Probablemente, las pacientes con cáncer de mama precoz con más posibilidades de beneficiarse con el estudio genético sean aquellas con perfil clínico de riesgo alto o intermedio, con discordancia en las variables aplicadas para la determinación de éste.	A
3	El cáncer cervical invasivo.	Los índices de ganancia y pérdida cromosómica generalmente son menores en caso de neoplasia cervical intraepitelial de bajo grado y aumentan en forma progresiva al evaluar la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado y el cáncer cervical invasivo.	C
4	La quimioterapia puede ser más eficaz que la radioterapia.	Las pacientes con carcinoma cervical metastásico pueden recibir radioterapia paliativa, aunque en la actualidad se cuenta con opciones quimioterapéuticas más eficaces y la radioterapia se reserva para los casos que no responden al tratamiento sistémico.	D
5	Las respuestas A y B son correctas.	Los marcadores predictivos están asociados con la respuesta (beneficio) o la falta de respuesta a una terapia en particular y pueden utilizarse para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con un tratamiento específico.	D