

Algunos apuntes para el curso de oncología para estudiantes de medicina

Por Mauricio Lema Medina

Tabla de contenido

Apuntes sobre biología molecular en cáncer	2
Enfoque del paciente con cáncer	35
Diagnóstico Clínico por reconocimiento de patrones en hematología oncológica	43
Hacia la conquista de un enemigo milenario, el cáncer	58
Drogas oncológicas: apuntes esenciales para estudiantes de medicina.	64
Apuntes sobre cáncer de mama para estudiantes de medicina	79
Enfoque y tratamiento del cáncer de colon y recto	97
Apuntes sobre cáncer de próstata	109
Apuntes sobre cáncer del pulmón de células no pequeñas (NSCLC) ..	119
Apuntes sobre carcinoma del pulmón de células pequeñas (SCLC) ...	129
Cáncer de primario desconocido (CUP)	131
Los esquemas de quimioterapia de uso común en oncología de adultos	137

Apuntes sobre biología molecular en cáncer

Introducción

Estudiar con alguna profundidad las bases moleculares de las enfermedades neoplásicas pasó de ser un pasatiempo a una necesidad por el advenimiento de la medicina de precisión y de las terapias dirigidas a la oncología. Casi todas las dianas terapéuticas que han impactado el control de esta enfermedad tienen su sustento en el entendimiento de uno o más procesos biológicos de importancia para el fenotipo oncológico.

Compilo aquí una serie de escritos que han sido elaborados durante los últimos años para diferentes propósitos que van desde entradas a mi blog personal, hasta ponencias en conferencias internacionales, pasando por la preparación para las clases a mis estudiantes de medicina en el curso de oncología para estudiantes de medicina de la Universidad CES. Esta es la primera vez que veo los documentos reunidos en un solo sitio. En algunas oportunidades, los documentos sirvieron para referenciar imágenes que no están incluidas en esta primera instalación. Otros fueron sometidos a la publicación en memorias y tienen referencias bibliográficas. La mayoría son sólo notas y apuntes que resaltan algunos aspectos sobre los temas – mezclando lo esencial con lo trivial. Hay considerable duplicación de conceptos, porque cada artículo es autocontenido y puede leerse en forma independiente. Sobre esta base puliré este documento, con miras a seleccionar lo importante, desechar lo trivial, y minimizar las repeticiones inútiles, pero ello será en otra oportunidad.

Deseo agradecer a Daniel González Hurtado, estudiante de medicina de la Universidad CES, quien escribió un excelente capítulo sobre cáncer metastásico de primario desconocido para esta iniciativa.

Espero que este esfuerzo ayude al estudiante a comprender mejor la fascinante biología que hay detrás de los procesos oncológicos.

Regulación del ciclo celular

(Curso de oncología para estudiantes de medicina CES, 01/2009)

Durante los siguientes minutos voy a describirles algunos aspectos fundamentales sobre el control del ciclo celular. Como referencia fundamental, utilicé el capítulo del mismo título del libro de Mendelsohn sobre Bases Moleculares del Cáncer, citado en la diapositiva. Este documento es un complemento al curso de oncología para estudiantes de la Universidad CES, Medellín, impartido en 01 y 02 de 2009.

La función del control del ciclo celular es asegurar la duplicación del material genético celular, y la división de este material genético de una manera tal que cada célula hija contenga una copia al momento de la división celular, o mitosis (Fase M). En la fase S del ciclo se replica – esto es – duplica el DNA. Las fases G1 y G2 de relativa quiescencia antes de la fase S y M, respectivamente, son preparatorias para los eventos que ocurren en estas últimas fases. El objetivo de este documento es describir los reguladores mayores del control del ciclo celular.

La progresión del ciclo celular es regulada por una familia de kinasas de proteínas denominadas kinasas dependientes de ciclinas o CDKs. Las CDKs son inactivas a menos que establezcan complejos con otras proteínas denominadas ciclinas. La actividad kinasa de las CDKs se establece en el momento en que las ciclinas se les unen.

El complejo CDK4, 6 con las ciclinas D son importantes para estimular la progresión del ciclo celular en la fase G1. El complejo CDK4/6 con Ciclina D es particularmente interesante pues son las que responden a estímulos mitogénicos externos, como factores de crecimiento, etc. Durante la preparación, así como en la misma fase S, la Ciclina E con CDK2, seguida por la Ciclina A con la misma CDK2 son esenciales para la progresión del ciclo hacia G2. Durante la fase S se empiezan a sintetizar Ciclina B, que se va acumulando primero en el citoplasma donde es inactiva, y posteriormente – cuando se acerca la mitosis – en el núcleo celular. Unida a la CDK1, la Ciclina B es importante para el proceso de división celular. Todos estos procesos son altamente regulados. Existen familias de proteínas que interfieren con el ciclo celular en la fase susceptible de control exógeno, esto es en G1. Las proteínas de la familia INK4, y Cip/Kip son importantes antagonistas de las CDK4/6 y CDK2, respectivamente.

Control del ciclo celular en G1, hasta el punto de Restricción.

El ciclo celular consta de varias fases, como ustedes bien saben. En la fase G1 la célula se prepara para la fase replicativa – o fase S. En la fase S se replica el DNA paso esencial para la eventual división celular en sus dos hijas. En esta diapositiva se ilustran los puntos más salientes de la progresión de G1 hasta después del punto de Restricción, que se define como el momento en que la célula se vuelve independiente

de los mitógenos exógenos. Los factores de crecimiento ejercen su acción estimulando la transcripción de las diferentes Ciclinas D (D1, D2 o D3, según el órgano). La ciclina D se une a las quinasas dependientes de ciclina 4 o 6 (CDK4 o 6). Para simplificar la diapositiva, no se ilustra la CDK6. Las CDK4 (o 6) son activadas cuando se unen a la ciclina D. El sustrato fundamental de esta CDK son las proteínas de la familia Retinoblastoma (Rb en la diapositiva). Otros miembros de este grupo incluyen el p107 y el p130 (no ilustrados en la diapositiva para simplificar la diapositiva). En condiciones inactivas – esto es hipofosforilado – las proteínas retinoblastoma forman complejos con factores de transcripción E2F, manteniéndolos inactivos. Cuando las proteínas Retinoblastoma (así como p107 y p130) son fosforiladas, se libera el E2F permitiendo su interacción con el DNA. El E2F se liga al DNA junto con otros factores como el DP1 no ilustrado en la gráfica, y estimula la transcripción de múltiples genes. Críticos para la progresión del ciclo celular son la transcripción de las ciclinas E y A. Hasta este momento, la progresión del ciclo celular depende de la exposición continua a factores de crecimiento o mitógenos. Después de cierto momento, se genera una cantidad crítica de Ciclina E, que activa su CDK – la CDK2 – que se encarga de la fosforilación activante de las proteínas de la familia retinoblastoma, perpetuando la liberación del E2F, estableciendo un círculo de retroalimentación positivo, ya independiente de mitógenos, que progresa inexorablemente a las fases siguientes de ciclo celular. Como ya se mencionó, el punto R es el momento en que la célula está comprometida a pasar a la fase S aún en ausencia de estímulos mitógenos. Para la fase final de G1, la célula está lista para iniciar la fase S al ensamblar los componentes de replicación de DNA en la cromatina en los llamados orígenes de la replicación (no ilustrado).

El complejo CDK4 (y 6) y la Ciclina D tienen funciones no dependientes de su actividad quinasas. Tal vez la más importante es la de hacer complejo con las p27 (y p21) que son inhibidores de las CDKs 1, 2, y 3. De esta manera evitan la acción de estas moléculas deteniendo la progresión del ciclo celular. La fosforilación del p27 por la CDK2 lo marca para la destrucción por el sistema proteasoma. Existen inhibidores de las CDK4 y CDK6 denominados ink4, a los que pertenecen el p16, p15, p18 y p19.

El daño en el DNA activa el p53 que detiene la progresión del ciclo celular incrementando la transcripción del inhibidor de quinasas dependiente de ciclina p21/Cip1. La p21 inactiva las CDK1, 2, y 3, pero el efecto principal es ejercido sobre la CDK2, inhibiendo la progresión del ciclo celular después del punto de restricción, causando “cell-cycle arrest”. El p53 también ejerce otras acciones celulares que incluyen inducir apoptosis (no ilustrado).

Esta es la estructura tridimensional del complejo p27/CDK2/Ciclina A. El p27 inhibe la actividad del complejo CDK/Ciclina. El p21 ejerce su acción en forma similar. La expresión del p27 es razonablemente estable durante el ciclo celular. Cuando hay

señales de proliferación celular, el p27 es fosforilado. El p27 fosforilado es ubiquinado y destruido por el sistema proteasoma. El p21, en cambio, es inducido por el p53 como respuesta a daño en el DNA, como se explicó en la gráfica anterior. Los otros inhibidores de las CDK son los específicos para las CDK4 y CDK6. Estos se denominan ink4s – inhibidores de las CDK4. Estos incluyen los p16, p15, p18 y p19. En la figura se observa la estructura tridimensional del complejo p19, in Ink4, y el CDK6.

Regulación de la replicación de DNA – Fase S

Durante la fase G1 del ciclo celular se prepara la célula para la replicación celular, o fase S en la que el DNA es sintetizado. Para iniciar la replicación, se deben “Licenciar” los cromosomas en los origens (los origens son las posiciones en la cromatina donde la DNA polimerasa inicia la replicación).

Para obtener el “licenciamiento” se debe configurar el pre-RC (o pre-replication complex). En la diapositiva se ilustra el proceso de formación del pre-RC, e inicio de la fase S.

Durante toda la duración del ciclo celular, los ORC (Origin Replication Complex) están constitutivamente unidos a la cromatina en ciertos sitios. Los ORC están inactivos durante la mayor parte del ciclo celular. La formación del Pre-RC requiere de la unión de la Cdc6 al ORC. El Cdc6 sirve como ancla para el reclutamiento del MCMs y Cdt1. Los MCM2-7 (minochromosome maintenance proteins), son complejos heterohexaméricos compuestos por 6 proteínas diferentes, pero relacionados denominados MCM2 a MCM7. Se considera que el complejo MCM2-7 es la helicasa replicativa. La función de la Cdt1 es facilitar la unión del complejo MCM2-7 al ORC por intermedio de la Cdc6.

Se produce estabilización del complejo MCM2-7 al ORC por medio de varias fosforilaciones críticas a cargo de la Cdc6. La Cdc6 también fosforila la Cdt1, que termina desasociándose del ORC, y es destruida por el sistema proteasoma luego de ser ubiquinada. La CDK2 fosforila varios sustratos del ORC que los estimula. No todos los sustratos fosforilados por la CDK2 están elucidados, pero incluyen MCM2, MCM4 y ORC1. Como otras CDK, la CDK2 depende de la unión con las ciclina E y la ciclina A. Otra kinasa similar estructuralmente a las CDK, la Cdc7/DBF4 también juega un papel en la fosforilación activante de varios sustratos del Pre-RC. La presencia de los complejos CDK2/Ciclina E y CDK2/Ciclino A son esenciales para la progresión durante esta fase del ciclo celular. Reclutamiento del MCM10 que, a su vez, recluta la Cdc45. Esta última es la encargada de reclutar la DNA polimerasa alpha y la primasa (no ilustrada). El Pre-RC está listo para iniciar la replicación.

Se inicia la fase S, con la replicación del DNA. Para evitar la re-replicación, la CDK2 fosforila la Cdt1, marcándola para la destrucción por proteasoma (no ilustrado).

Todo este proceso ocurre en la fase final de G1, después del punto de Restricción, y culmina con el inicio de la fase S.

Eventos críticos que indican el paso a la mitosis

La progresión del ciclo celular hacia la mitosis depende de la Ciclina B y la CDK1. Durante la fase S se inicia la transcripción de la Ciclina B, que es mantenida en forma inactiva por una fosforilación inactivante por las proteínas Wee1 y Myt1. Durante esta fase, la Ciclina B está localizada predominantemente en el citoplasma, otra razón por la que es inactiva.

A medida que el ciclo celular va avanzando, se sintetizan las proteínas de la familia CDC25 que tienen la capacidad de remover la fosforilación inactivante sobre la ciclina B y, además, proceden con fosforilación activante sobre la ciclina B. Esta reacción empieza a ocurrir en el núcleo celular, haciendo que la localización de la ciclina B empiece a aumentar donde es activa.

La combinación CDK1/Ciclina B activa causa un ciclo de retroalimentación positiva inactivando el Wee1 por medio de fosforilación, con marcación para la destrucción por el sistema de proteasoma, así como la fosforilación activante de las moléculas de la familia CDC25.

Este efecto es amplificado, a su vez, por la PLK1 (polo-like kinase 1) que confiere una fosforilación inactivante de la Wee1; y fosforilaciones activantes de la CDC25C, y Ciclina B, en el núcleo. La progresión hacia la profase, metafase y anafase se ejecuta en forma estereotipada (no se ilustra).

El Checkpoint mitótico

El primer objetivo de la mitosis es asegurar que cada célula hija reciba un complemento cromosomal después de la división celular. La célula sólo se divide cuando los cromosomas se unen a los microtúbulos del huso mitótico.

El checkpoint mitótico evalúa si los kinetocoros están adecuadamente unidos. El complejo encargado de esta función es el denominado Mitotic Checkpoint Complex o MCC. Este está compuesto de varias proteínas como lo ilustra la diapositiva. Incluyen las CENP-E o proteína asociada a centrómero E, y las mitotic arrest deficiency proteins 1 y 2, o Mad por sus siglas en inglés.

Los kinetocoros no unidos, causan una fosforilación inactivante de las Mad 1 y Mad. Estas, a su vez, inhiben la actividad de la Anaphase-promoting complex / cyclosome, o APC/C, evitando la progresión hacia la anafase. La unión adecuada de los kinetocoros a las estructuras mitóticas, libera la inhibición del APC/C y se procede con la anafase y telofase, fases finales de la división celular.

El entendimiento de los procesos involucrados con la mitosis es un poco menos completo que el que se tiene sobre la fase G1, pero está avanzando rápidamente. En la diapositiva se ve una hermosa ilustración de las diferentes subfases de la mitosis.

La importancia práctica del entendimiento de estos procesos en oncología es grande. Como se ilustra en la tabla, muchas de las proteínas mencionadas están involucradas en la génesis o mantenimiento de neoplasias malignas. Típicamente, los inhibidores de crecimiento funcionan como genes supresores de tumores. Cuando hay mutación inactivante de estos, se aumenta la proliferación celular y el potencial oncológico. El p53, Rb, p16 y otros INK4, p27 y otros Cip/Kip, PLK1 y el APC/C pertenecen a este grupo. En especial, la mutación inactivante del p53 es la anomalía genética más común en las neoplasias malignas. La sobreexpresión de ciclinas y CDKs estimulan directamente la proliferación celular, y funcionan como oncogenes.

Retén de G1

(Curso de oncología para estudiantes de medicina, 01/2015).

Para proliferar, las células tienen que pasar por el ciclo celular. En la fase G1 de éste, se establece si la célula permanece en quiescencia (G0) o progresa a la fase S de replicación celular. Todas las células que llegan a la fase S están comprometidas a progresar hasta la mitosis que es la característica de la proliferación celular. La unión de los factores de transcripción E2F al DNA es esencial para la transcripción de los elementos necesarios para iniciar la replicación de DNA que es necesaria pues construye el DNA que va a ser dividido entre las células hijas. Los mitógenos de diferentes tipos – también conocidos como factores de crecimiento – se unen a sus receptores de membrana celular y desencadenan diferentes cascadas de transducción de señales que culminan con este mecanismo fundamental. En ausencia de mitógenos exógenos, el E2F está ligado a la proteína Retinoblastoma (pRB). Cuando hay señales mitogénicas, la pRB es fosforilada liberando el E2F permitiendo que se una al DNA. Para que se libere el E2F, el pRB debe ser fosforilado y eso es realizado por las Cdk4 y Cdk6 (quinasas dependientes de ciclina 4 y 6, respectivamente). Las Cdk4/Cdk6 requieren de la Ciclina D para funcionar. Las Ciclina D/Cdk4/Cdk6 son activadas a su vez como resultado de estímulos de factores de crecimiento.

Cuando hay daño en el DNA (radiación, térmico, estrés oxidativo, etc), se activa la proteína p53 (que trabaja junto con varias otras proteínas como la ATM ilustrada). La p53 se encarga de detener del ciclo inactivando el TF E2F, y desencadenando la cadena de apoptosis. Con la activación del p53 que es a su vez un factor de transcripción, se transcriben proteínas que inactivan las Cdk4/6 como la p21. La p16, otro inhibidor de Cdk4/6 también detiene el ciclo celular en G1 al interferir con la fosforilación del pRB.

El gen CDKN2A que contiene el p16/INK4 también transcribe el p14/ARF por un splicing alternativo. Una célula en cuestión transcribe p16/INK4 o p14/ARF, pero no ambas. Tanto el p16/INK4 como el p14/ARF son antiproliferativos. El primero lo hace inhibiendo las kinasas dependiendo de ciclina y el segundo lo hace inhibiendo el inhibidor de p53 Mdm2. Otro efecto del p14/ARF es que estimula la destrucción del E2F por vía proteasómica. La mutación del gen CDKN2A causa proliferación en melanoma y un efecto similar al de la mutación del p53. Los elementos importantes para la vía retinoblastoma / E2F / p53 incluyen pRB, E2F, Ciclinas D y E, cdk4/6, cdk2, p53, p16, ATM, p16/INK, p14/ARF y CDKN2A. Los elementos de control de esta vía están inactivados en melanoma por mutaciones en el CDKN2A que causa disminución del p16/INK y p14/ARF. Para efectos prácticos, la alteración de este gen causa un fenotipo similar a la inactivación del p53 que se observa en muchos otros tumores, y que es relativamente raro en melanoma. De hecho, la mutación en la línea germinal del CDKN2A es una de las causas del síndrome de nevos displásico, que es una causa rara de melanoma familiar.

p53: el guardián del genoma

(Curso de oncología para estudiantes de medicina CES, 01/2015).

El p53 es un factor de transcripción (TF) cuyo gen TP53 está en el Cromosoma 17. La proteína p53 forma homotetrámeros que interactúan con el DNA estimulando la transcripción de varias proteínas que ayudan a regular el ciclo celular (ie, p21), y estimulan la apoptosis (BAX, PUMA). El p53 se transcribe cuando hay "stress" celular como daño mecánico, radiación, daño genómico, acortamiento cromosomal excesivo, genotoxicidad, hipoxia, interferencia con la síntesis del DNA o RNA, etc. Es por esto que se le ha denominado el Guardian del Genoma. Cuando hay un "stress" celular, se transcribe el p53. El p53 estimula la transcripción del p21 que a su vez y detiene el ciclo celular ya que el p21 es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina. El gen proapoptótico BAX también es estimulado por el p53, causando muerte celular programada (apoptosis). De estas formas, las células dañadas por los "stresses" son contenidas, protegiendo al organismo.

La regulación del p53 es compleja y tiene un antagonista fisiológico que es la Mdm2, una ubiquitina ligasa, que facilita la translocación extranuclear y marca a la p53 para su degradación por vía proteasomal. Un nivel superior de control del p53 se establece por la proteína ARF ubicada en el nucléolo que interfiere con la interacción Mdm2/p53, preservando la función del p53. Las grandes quinasas nucleares como el ATM/ATR también regulan el sistema, inhibiendo Mdm2 y activando p53.

El p53 es un gen supresor de tumores, y su mutación inactivante es la mutación más común observada en la biología de las neoplasias (más de la mitad de los cánceres tienen mutación inactivante del p53). La inactivación del p53 permite la proliferación de células tumorales defectuosas que normalmente serían eliminadas por paro en el ciclo celular / apoptosis / senescencia celular. La mutación del p53 confiere mal pronóstico a muchas de las neoplasias, y es un factor predictivo de pobre respuesta a tratamientos cuyo mecanismo de acción es el daño al DNA (ie, quimioterapia citotóxica). El Mdm2 es un ONCOGÉN y su sobreexpresión, o la de su promotor, está asociada a incremento en la proliferación celular. ARF y p21 son también un gene supresor de tumores de importancia biológica. Como cosa interesante, el gen ARF surge de un splicing alternativo del mismo gen que codifica la p16, otro TSG que actúa como inhibidor de quinasas dependientes de ciclina - también implicado en muchas neoplasias.

Hasta hace poco, se consideraba que el p53 era una diana terapéutica no susceptible de manipulación farmacológica. Estudios con Nutlin(a) que interfiere con la unión Mdm2/p53 están en proceso, y son la esperanza de una terapia eficaz que explote el potencial supresor tumoral del p53.

Vía de la MAP-Kinasa

(Curso de oncología para estudiantes de medicina CES, 01/2015).

Desde el punto de vista pedagógico, es más fácil describir la vía desde el efector final, ERK1/2 hacia arriba. El ERK1/2 es también un factor de transcripción se fosforila en el citoplasma, se transloca al núcleo y se une al DNA desencadenando la transcripción de decenas de genes importantes para la proliferación celular. El proceso es similar al observado con el E2F (Ver ciclo celular – G1-Checkpoint, en este mismo sitio web). Es MEK1/2 el encargado de las fosforilaciones activantes del ERK1/2. Y es que la vía que estamos describiendo pertenece a la superfamilias de las MAPKinasas que son esenciales para muchos procesos biológicos. En estas cascadas hay una MAP3K que fosforilaza la MAPKK que a su vez fosforila la MAPK (donde cada K es una Kinasa, y si hay varias K es que son Kinastas de Kinastas). Concentrándonos en la vía que nos interesa vemos que el ERK1/2 es la MAPK y el MEK1/2 es la MAPKK, así como el Raf es la MAP3K. Los MEK1/2 son activados por la fosforilación llevada a cabo por algún miembro de la familia Raf, que son MAP3K como ya lo mencionamos. Hay varios tipos de Raf: Raf-1, A-Raf, B-Raf y c-Raf. Muchísimas mutaciones han sido descritas en el B-Raf. La más importante para nosotros es la mutación V600E que ocurre en el sitio activo de la enzima, y es la preponderante en melanoma, cáncer de colon y en algunos cánceres de tiroides.

Otras mutaciones del V600 son menos frecuentes, pero tienen una significación similar desde el punto de vista biológico. Estas mutaciones mantienen CONSTITUTIVAMENTE activados el BRAF, independizándolo de las señales mitogénicas que normalmente lo controlarían.

En condiciones normales, la activación del BRAF depende de la activación del Ras que es una proteína de la superfamilia de las proteínas G. Las proteínas Ras están acoplados a diferentes receptores de factores de crecimiento ubicados en la membrana celular – activadas cuando el receptor activa su actividad tirosina kinasa en su dominio intracelular. Existen 3 tipos de proteínas Ras, la H (por Harvey), N y K (por Kirsten). En condiciones normales, las proteínas Ras oscilan entre la activación o inactivación basados en el equilibrio dinámico de los elementos que incrementa la proliferación celular o GEF y los que la inhiben como las GAF. Las proteínas Ras merecen su propio espacio en un curso de oncología, recomiendo ir a Ras, en este mismo sitio web.

Importancia de la vía de las MAP-Kinasas en la biología

Podemos decir que la vía de señalización de la MAP-Kinasa la encontramos hasta en la sopa. Muchas de los receptores de membrana con actividad tirosina kinasa ejercen su efecto proliferativo, al menos en parte, reclutando esta cascada. Los más importantes son las cascadas del EGFR, HER2/Erb-B2, HGF (c-MET), c-Kit, VEGF, etc. La mutación activante del Ras es un evento biológico frecuente en las neoplasias.

Se considera que hay mutación del K-Ras en un 48% de los pacientes con cáncer de colon metastásico, en aproximadamente 20-30% de pacientes con NSCLC, y en prácticamente la totalidad de los pacientes con cáncer de páncreas exocrino.

Translación –

1. Inhibición del BRAF en Melanoma

Tal vez la más espectacular muestra de un concepto biológico aplicado a la clínica en tumores sólidos es la historia del compuesto PLX4032 – hoy conocido de Vemurafenib. En la imagen se puede apreciar como el PLX4032 bloquea el BRAF mutado en la posición V600E – que es el más importante sitio de mutación encontrado en melanoma. Los efectos biológicos son dramáticos. Nótese la virtual desaparición de la forma activa del ERK – el pERK, la disminución en la expresión de Ciclina D y la disminución en la proliferación celular al día 15. Cuando el PLX4032 es administrado a pacientes, se observa una respuesta extraordinaria. En 132 pacientes con melanoma metastásico V600E tratados con medicamento, se obtuvo una tasa de respuesta de aproximadamente 70%, algunas de ellas completas, en un estudio fase I. Cuando se hizo el estudio fase 3, comparando con la dacarbazina estándar se encontró que la tasa de respuesta fue aproximadamente 10 veces mayor con el Vemurafenib (48% vs 5).

La inhibición del MEK demuestra actividad biológica con la desaparición del pERK en líneas celulares de melanoma V600E. Cuando se combinan inhibidores de MEK con BRAF en tumores con la mutación V600E se obtiene una supresión del crecimiento tumoral mayor que con cada agente por separado. La aplicación clínica de este concepto se ilustra en la combinación de dabrafenib, un inhibidor de BRAF y trimetinib, un inhibidor de MEK, con unas tasas de respuesta importantes, incluyendo respuestas completas en 5 pacientes de 71 evaluados.

2. Implicaciones terapéuticas de la mutación del K-Ras en cáncer de colon metastásico

Como ya lo mencionamos, la mutación del K-Ras ocurre en casi la mitad de los pacientes con cáncer de colon metastásico. El K-Ras mutado se mantiene en posición ON, y mantiene la cascada abajo activa

(Raf, MEK, ERK). Una de las estrategias terapéuticas que se ha estudiado en cáncer de colon es la inhibición del EGFR con anticuerpos monoclonales (Cetuximab y Panitumumab). El EGFR ejerce parte de su actividad proliferativa por la vía de la MAP-Kinasa, y se ha demostrado que su antagonismo produce respuestas clínicas apreciables en varias neoplasias, incluyendo cáncer de colon metastásico. Sin embargo, en pacientes con cáncer de colon que exhiben mutación (activante) del K-Ras, los agentes anti-EGFR son ineficaces. Ello se explica porque el EGFR está ubicado cascada arriba del K-Ras y su modulación no va a impactar en el K-Ras que está constitutivamente activado.

3. La mutación del K-Ras como diana terapéutica

Desde hace muchos años se consideró que la mutación del Ras era una diana terapéutica potencial. Se ensayaron varias estrategias, sin éxito. Algunas de estas explotaban la propiedad de las proteínas Ras de anclarse en la membrana celular con lípidos complejos, y la importancia de este anclaje para su función.

Fue así que surgieron los inhibidores de la Farnesilación (el lípido complejo) del Ras. Los resultados clínicos fueron decepcionantes. No hay forma farmacológica de alterar la afinidad del Ras mutado por el GTP, que es su activador. La estrategia que se ha investigado en esta segunda década del s. XXI es la inhibición cascada abajo de la vía. El Selumetinib es un inhibidor del MEK que está cascada abajo del

Ras. En combinación con quimioterapia, se ha visto que el Selumetinib tiene actividad clínica en pacientes con cáncer del pulmón de células no pequeñas con mutación del K-Ras. Los resultados son preliminares, todavía no aplicables a la población en general.

El oncogén Ras

(Curso de oncología para estudiantes de medicina, 01/2015)

Historia del Ras

En la lista que sigue, se observa como el proceso de entendimiento del Ras ha tomado casi 50 años.

1964: Inducción de sarcoma en ratas a partir de virus obtenido de ratón con leucemia (Harvey Rat Sarcoma, H-RAS)

1967: Aislamiento del Kirsten-MSV (K-RAS)

1973: H-RAS y K-RAS se derivan de genes del DNA murino.

1978: Se inventa la tecnología de transfección.

1982: Se caracteriza el primer oncogene en humanos de un tumor de vejiga: Ras (un español involucrado – Mariano Barbacid)

1982: Se establece que los H-ras y K-ras son idénticos a los oncogenes retrovirales.

1982: Se establece que el gen oncogénico difiere del normal en una mutación puntual que afecta la actividad GTPasa o que incrementa la captación de GTP del Ras

1983: Se clona el N-Ras

2009: Las mutaciones del K-Ras se asocian a NO respuesta a terapia anti EGFR.

Generalidades

Ras (p21/ras o p21/waf1) es una proteína G (GTPasa) pequeña importante en las rutas de señalización que tienen que ver con la proliferación celular y otros procesos. Su nombre deriva de “rat sarcoma” en donde se descubrió, y es un oncogén implicado en 25-30% de los cánceres en humanos. Ras es un oncogén por ser una proteína clave en las señales mitogénicas y la regulación de la proliferación celular y porque estas proteínas están mutadas en un porcentaje alto de tumores humanos. Esas mutaciones bloquean a Ras en su forma activa, contribuyendo a un flujo continuo de señalización mitogénica.

Mutaciones del Ras en el cáncer humano

K-Ras mutado en Páncreas (Aprox. 100%), Colon (65%), Vía biliar (32%), Intestino delgado (20%), Pulmón (17%), etc. N-Ras mutado en Intestino delgado (25%), Piel (19%), Melanoma (17%), Hematología (12%)

H-Ras mutado en Glándula salivar (16%), vía urinaria (12%), Cérvix (9%). BRAF mutado en: Melanoma (64%), Piel (41%), Tiroides (37%), Colon (13%), Ovario (13%)

La superfamilia Ras

La familia del Ras está compuesta de decenas de genes humanos y es además parte de una gran superfamilia Ras que tiene cientos de genes que incluyen Rab, Arf, Rho, Ran, entre otros. Los genes de la familia Ras se relacionan con crecimiento y diferenciación;

los Ran están involucrados en el transporte nuclear; los Arf y Rab son importantes para el transporte de secreciones; los Rho tienen que ver con el citoesqueleto y la transcripción.

Estructura y función

El Ras tiene varios dominios: uno de ellos lo une a la membrana celular por un lípido complejo; otro tiene actividad GTPasa, y otro más se une a proteínas GEF (ver abajo) que son importantes para co-localizar el Ras cerca a los receptores de membrana activados. El Ras NO tiene actividad Tirosina kinasa. En su conformación inactiva, el Ras está unido a GDP. En su forma activa se une a GTP, y su función es inactivarse por acción de su GTPasa (liberando un fosfato). El paso de conformación inactiva a activa se realiza por la acción de las GEF (Guanine nucleotide Exchange Factors) que inducen cambios conformacionales en el Ras favoreciendo la liberación del GDP y la incorporación del GTP, activándolo.

El Ras GTP (activo) adquiere una conformación que activa proteínas de diversas rutas de señalización celular. La actividad GTPasa intrínseca del Ras es muy lenta, y para regresar a su estado basal inactivo se requiere de la participación de otras proteínas que la estimulan denominadas GAPs (GTPase Activating Proteins). Como otras proteínas G, el Ras funciona como switch, así: "On" cuando está ligado a GTP, y "Off" cuando está unido a GDP. Y la actividad resultante del Ras se establece por el balance entre las GEF y las GAPs. Las mutaciones que confieren estabilidad al Ras ligado a GTP mantienen el Ras constitutivamente activo induciendo proliferación continua.

Ras como "hub" de muchas rutas intracelulares.

La ruta de señalización Ras/RAF/MEK/ERK es una de las más bien estudiadas (también conocida como la vía de la MAP-Kinasa), especialmente en el contexto de la transducción de señales del EGFR. Pero su importancia no se circunscribe a ésta, sino que el Ras también tiene importancia en otras rutas como la PI3K/AKT/PTEN/MTOR, MEKK, PKC α , RAL-GDS, PLC β , RIN1, AF6, NORE1, TIAM, GAP.

Mutaciones del Ras y la comprensión del cáncer

Varios estudios preclínicos establecen que las mutaciones del Ras por sí solas no garantizan la expresión del fenotipo oncológico, apoyando la hipótesis de los múltiples hits para el origen del cáncer. Por otro lado, los cánceres asociados a mutación de Ras requieren de la inactivación de la función del alelo normal de Ras; así como de la continua presencia de actividad de Ras mutado. De hecho, la abrogación de la actividad constitutiva de Ras mutado causa apoptosis por el fenómeno de "adicción a oncogene".

Ciertos modelos preclínicos con mutaciones del Ras se asocian a desarreglos celulares pancreáticos severos. Se postula que las mutaciones de Ras cuando no generan el

fenotipo oncológico, seleccionan células que van a sufrir senescencia o apoptosis. De hecho, en cáncer de colon con mutación de KRAS, el epitelio normal alrededor exhibe con frecuencia mutaciones de KRAS que usualmente evoluciona a apoptosis. Sólo un porcentaje se convierte en cáncer por la adquisición de nuevas mutaciones.

RASopatías

Incluyen el síndrome LEOPARD (Léntigos cutáneos, anomalías Electrocardiográficas como bloqueo de rama, hipertelorismo Ocular, estenosis de la arteria Pulmonar, Anormalidades genitales, Retardo en el crecimiento y Sordera (Deafness) neurosensorial) que es un trastorno autosómico dominante por lesión de la non-receptor Protein Tyrosine Phosphatase 11 (PTPN11) que es la misma mutada en el síndrome de Noonan. Otra RASopatía es el síndrome de Noonan que puede ser causada por mutaciones en el PTPN11, KRAS, SOS1 o RAF y se caracteriza por enanismo, cuello alado como el síndrome de Turner, pectus excavatum, cardiopatía congénica (estenosis valvular pulmonar, ASD, cardiomiopatía hipertrófica), entre otras anomalías. El síndrome de Costello es causado por mutación del HRAS que resulta en anomalías musculoesqueléticas con retardo del desarrollo, retardo mental, anomalías cardíacas. Susceptibilidad a tumores benignos (papilomas) y malignos como rhabdomyosarcomas, carcinomas de células transicionales de vejiga y neuroblastoma. La Neurofibromatosis 1 también es una RASopatía por disfunción del NF1 (una GAP), así como el “archiconocido” síndrome Cardio-facio-cutáneo que puede resultar de mutaciones del KRASm BRAF, MEK1 o MEK2.

Por qué hay retardo mental en las RASopatías?

En los síndromes de Noonan, LEOPARD y Costello hay retardo mental. Aunque no está clara la razón, se ha visto que el Ras y sus cascadas influyen en la actividad sináptica con los neurotransmisores GABA y Glutamato.

Terapia oncológica y las rutas Ras

Las mutaciones del Ras lo vuelven inactivo (no actividad ATPasa). Las terapias moleculares NO pueden estar dirigidas a su actividad enzimática (a menos que la resuciten). Por lo tanto, las terapias dirigidas al Ras se basan principalmente en inhibir sus efectores. Varias son las estrategias que incluyen Inhibidores de la Farnesil transferasa, oligonucleótidos antisentido HRAS mRNA y c-RAF1 mRNA, inhibidores de kinasa anti MEK, RAF, EGFR y anticuerpos anti EGFR. Nada aprendemos los oncólogos de esta tabla, excepto que una persona que sabe mucho de una cosa puede saber poquísimos de la cosa al lado. Las proteínas Ras requieren de modificaciones lipídicas que adicionan grupos “farnesil” (no siempre) a las cajas CAAX de la proteína, en el retículo endoplásmico (modificaciones post- traduccionales). El Ras “farnesilado” se ubica en la membrana celular. Esta es la base para los inhibidores de la farnesil transferasa (FTIs) como el Tipifarnib (Zanestra) y Lonafarnib (Sarasar) que funcionaron en modelos preclínicos, y fracasaron en los ensayos clínicos. Se están estudiando los inhibidores de las GEFs como la brefeldina A.

Vía del EGFR y Her2

(Curso de oncología para estudiantes de medicina, 01/2015)

Introducción

La investigación del factor de crecimiento epidérmico inició en 1959 cuando Stanley Cohen se fue para Vanderbilt, en Nashville, Tennessee. Cohen observó que cuando inyectaba extracto de glándula submaxilar a ratones recién nacidos se adelantaban en 2 días la apertura de los párpados y la erupción de los dientes. Ello era causado por un incremento en la proliferación de la epidermis. Con persistencia, dedicó su carrera al entendimiento de este fenómeno. Replicando el fenómeno en cultivos de células en 1965, localizando el EGFR en la membrana celular, estableciendo su actividad tirosina kinasa, así como su secuencia de aminoácidos. Reconoció que el EGFR era esencialmente el mismo oncogen de la Eritroblastosis-B – ErbB. Por su contribución, Stanley Cohen recibió el premio Nobel en 1986.

Familia Her

La familia de receptores EGF, también conocida como HER, consta de 4 miembros, el HER1 – HER4, que son receptores de membrana que tienen un dominio extracelular, un dominio de transmembrana y un dominio intracelular, con actividad tirosina kinasa. Con la excepción del Her3, todos sus miembros tienen fuerte actividad tirosina kinasa en su dominio intracelular. Todos los miembros de la familia Her tienen ligandos conocidos, excepto Her2. Su sobre-expresión puede generar el fenotipo oncológico.

Específicamente con aumento de la proliferación celular, y la evasión de la apoptosis, entre otros. Los ligandos del EGFR causan alteraciones conformacionales que permiten la dimerización de receptores en la membrana celular. Tanto la homodimerización con otro EGFR o la heterodimerización con otros receptores de la misma familia pueden desencadenar reacciones similares (la heterodimerización Her2/ Her3 es particularmente importante cuando hay sobre-expresión del Her2 en tumores). Los dímeros activan sus respectivas tirosinas kinasas en el dominio intracelular por medio de fosforilaciones sucesivas. La unión con los ligandos y la (homo / hetero)-dimerización de los receptores desencadenan cascadas de eventos intracelulares resultantes de la activación del EGFR. Quiero llamar la atención a dos de las vías principales: la activación de la cascada RAS, RAF, y ERK – que causan fundamentalmente proliferación celular (vía de la MAP Kinasa); y la cascada de la PI3K que culminan en señales antiapoptóticas.

Translación: Agentes anti EGFR y Her2 en oncología

Los agentes anti EGFR actualmente aprobados incluyen los anticuerpos monoclonales Cetuximab y panitumumab; así como las pequeñas moléculas Erlotinib, y Gefitinib – que antagonizan la actividad tirosina kinasa intracelular. Hay varios agentes anti Her2 como los anticuerpos monoclonales

Trastuzumab y T-DM1, anticuerpos que bloquean la dimerización Her2/Her3 como el Pertuzumab, y las pequeñas moléculas con actividad inhibitoria tirosina kinasa como el Lapatinib.

Terapia anti EGFR en cáncer de colon y recto metastásico.

Tal vez uno de los estudios más importantes en oncología es el CRYSTAL, presentado por el Dr. Van Cutsem. En este estudio se comparó quimioterapia vs quimioterapia con Cetuximab – un anticuerpo monoclonal anti-EGFR. Tal como fue inicialmente planeado, el estudio obtuvo un modesto beneficio en la supervivencia libre de progresión de aproximadamente 1 mes. Pero en forma simultánea, se estableció la importancia de la mutación del KRAS que ocurre en el 48% de los pacientes con cáncer de colon. El KRAS mutado está constitutivamente activado, es decir, prendido todo el tiempo, estimulando la cascada proliferativa celular, volviendo irrelevante la terapia anti-EGFR como el cetuximab. Reanalizando los resultados del CRYSTAL en los pacientes SIN la mutación del KRAS se observó un incremento de 3 meses en la supervivencia global. Cuando se hizo el reanálisis combinado del CRYSTAL, con el OPUS (un pequeño estudio fase II que comparó otra quimioterapia, con y sin cetuximab), se encontró que los pacientes con KRAS nativo tuvieron una supervivencia superior con la adición de anti EGFR, como era de esperar según el paradigma. La corroboración en estudios prospectivos de este paradigma ha sido menos fructífera. Otro de los componentes de la vía de transducción de señales del EGFR es el BRAF, que está mutado en 6-10% de los pacientes con cáncer de colon. Al igual que el KRAS, el BRAF mutado está constitutivamente activado volviéndolo menos sensible al bloqueo del EGFR. Como se ilustra en este estudio de 79 pacientes con KRAS no mutado tratados con terapia anti-EGFR en los que se estableció si tenían mutación del BRAF. En este estudio, ninguno de los 11 pacientes con mutación del BRAF respondió. Conformándose al paradigma. Podemos entonces concluir que la mutación del BRAF también confiere resistencia a la terapia anti EGFR.

Terapia anti EGFR en Cáncer de pulmón – de células no pequeñas – metastásico

En cáncer de pulmón, también se ha estudiado la terapia anti-EGFR. En el estudio FLEX se aleatorizaron pacientes con cáncer de pulmón metastásico – de cualquier histología – a quimioterapia con o sin Cetuximab, un anticuerpos anti EGFR. Este estudio también fue positivo, con un modesto incremento en la supervivencia global. El erlotinib, un TKI anti EGFR, fue evaluado en última línea en NSCLC en el estudio BR.21, comparándolo con placebo en pacientes refractarios a quimioterapia con platinos.

Encontrando un incremento de 2 meses en la supervivencia, a favor del anti-EGFR en pacientes no seleccionados. Así como en cáncer de colon está la historia del KRAS, en cáncer del pulmón está la historia de la mutación del EGFR que ocurre entre un 15 y 20% de los adenocarcinomas broncogénicos.

Decenas de mutaciones del EGFR se han detectado, pero algunas mutaciones en los dominios de la tirosina kinasa son particularmente prevalentes en los pacientes con NSCLC – especialmente en asiáticas, no fumadoras con adenocarcinoma. En el 2004 se estableció que las líneas celulares con mutación del EGFR frecuentes en el cáncer broncogénico eran exquisitamente sensibles al anti-EGFR TKI gefitinib con virtual obliteración de la fosforilación del EGFR, fosforilación del ERK y de la fosfo-AKT a concentraciones bajas de gefitinib en la mutación L858R comparada con los controles. La corroboración de la importancia de las mutaciones en NSCLC se estableció en el IPASS, un controvertido estudio, en el que se aleatorizaron pacientes asiáticos poco o no fumadores con adenocarcinoma metastásico a recibir quimioterapia con gefitinib en primera línea. En el grupo no seleccionado, no hubo beneficio en los desenlaces, pero en el subgrupo de pacientes con mutación del EGFR si se logró establecer un marcado beneficio en los desenlaces A FAVOR del gefitinib. Estudios subsecuentes muestran que el tratamiento de pacientes con mutación del EGFR tratados con Erlotinib en primera línea obtienen respuesta de hasta el 70% – en el rango de linfomas. El EURTAC demostró un incremento sustancial en la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer del pulmón con mutación del EGFR cuando se tratan con Erlotinib en primera línea. Este estudio fue realizado en población occidental (a diferencia de los otros estudios que se han realizado fundamentalmente en población oriental).

Qué hace que los pacientes con mutación del EGFR sean más susceptibles a la terapia anti-EGFR en NSCLC?

En la inmensa mayoría de los pacientes, la vía del EGFR activa la cascada proliferativa, que es menos sensible a los efectos antiproliferativos de la terapia anti-EGFR. Los tumores de los pacientes con mutación del EGFR dependen de la CONTINUA activación de esta vía para evitar la muerte celular programada. Son ADICTOS AL ONCOGEN. De allí que, cualquier inactivación del EGFR va a causar una catástrofe celular denominada CHOQUE APOPTÓTICO (por bloqueo de la vía de la PI3K).

Terapia anti Her2 en cáncer de mama

Aproximadamente el 20% de las pacientes con cáncer de mama sobre-expresan Her2 en la membrana celular. Esta sobre-expresión se asocia a una enfermedad más agresiva. El tratamiento con el Trastuzumab (+ quimioterapia) se ha convertido en una herramienta invaluable en terapia neoadyuvante, adyuvante y en enfermedad metastásica. El tratamiento combinado con Trastuzumab y Pertuzumab (+ quimioterapia) que bloquea la heterodimerización Her2/Her3 es aún más potente que el Trastuzumab solo y se ha convertido en estándar de tratamiento en quimioterapia neoadyuvante y enfermedad metastásica. El Lapatinib (un inhibidor de la tirosina kinasa del Her2) en combinación con Trastuzumab o Hormonoterapia o Quimioterapia se ha convertido un eficaz agente de rescate en pacientes con cáncer de mama metastásico refractario a otras terapias anti-Her2. La terapia anti-Her2 ha sido uno de los grandes avances de la oncología del siglo XXI.

La vía de la PI3k/AKT

(Curso de oncología para estudiantes de medicina CES, 01/2015)

Antes de entrar en materia: algunos conceptos generales de señalización celular
Son componentes importantes en las vías de señalización las proteínas G, kinasas y fosfatasa, así como sus respectivos módulos.

1. Las proteínas G sirven como switches moleculares. En su estado "Off", las proteínas G tienen un GDP en su sitio activo. Proteínas activantes como las GEFs y GPCRs favorecen la incorporación de un GTP, con cambios conformacionales que las vuelven "On". La actividad GTPasa causa hidrólisis de un Pi del GTP apaga el switch (nuevamente en "Off"). Las proteínas inhibitorias GAP/RGS pueden acelerar este último proceso. Las proteínas G-GTP son activantes de proteínas "cascada-abajo". Un ejemplo de proteínas G importante en oncología es Ras.

2. Las kinasas y fosfatasa determinan la actividad, localización subcelular, interacción con otras rutas, y degradación de las proteínas de señalización.

3. Los módulos son dominios funcionales de las proteínas que por su estructura favorecen el ensamblaje de complejos macromoleculares permitiendo o interrumpiendo las interacciones secuenciales propias de las rutas o el reclutamiento de las enzimas en las localizaciones subcelulares apropiadas. Los dominios PH (Homólogos a la Pleckstrina) tienen gran afinidad por el PIP3 en la membrana. Las proteínas como la Akt que tienen dominios PH tienden a unirse al PIP3. Los dominios SH2 porque tienen afinidad por los grupos Tirosina Fosforilados (especialmente de la forma YXXM, con una metionina 3 residuos después de la fosfotirosina). Los dominios PTB tienen afinidad por las fosfotirosinas con secuencias hy-X-N-P-X-Y; las 14-3-3 se unen a las fosfoserinas de la forma RSXSXP; SH3 se a las PXXPX (Cajas de Prolina); las PDZ se unen a las E-S/T-D-V-COOH y las WW a las PPXY. Como ejemplo: después de una activación de un RTK (receptor de membrana con actividad tirosina kinasa), la proteína adaptadora Grb2 se une al receptor fosforilado por su dominio SH2 y recluta el SOS (un GEF del Ras) por su módulo SH3, colocalizando todo el complejo en la membrana y cerca del RTK. El Ras activo hace lo que hace. Se denomina transmodulación las interacciones horizontales con otras rutas.

Papel central ruta PI3K/PTEN/Akt

Es una vía de señalización muy importante porque es activada por muchos estímulos, y controla aspectos claves como el crecimiento, proliferación, supervivencia, motilidad y metabolismo. Está frecuentemente alterada en patología humana.

Mecanismos de acción y homeostasis del PIP3 en la células: estímulos implicados.

Los fosfatidil inositoles son segundos mensajeros lipídicos ubicados en la MEMBRANA CELULAR, y son de gran importancia en la biología. Surgen de la fosforilación de su inositol en la posición 4 y 5 por medio de kinasas, formando el inositol 4,5 difosfato o PIP2. El PIP2 se puede escindir en InsP3 y DAG (Diacilglicerol) por acción de la fosfolipasas C o PLC como es conocida. Más importante para nuestros intereses de esta clase, el PIP2 se puede convertir en Fosfatidil-inositol 3, 4, 5 trifosfato o PIP3 por la acción de PI3K que fosforila la posición 3 del inositol. Cada uno de estos segundos mensajeros desencadenan actividades celulares importantes por medio de la activación de sus respectivos

“cassettes”. La formación de PIP3 a partir del PIP2 por la PI3K es importante pues, las proteínas con dominios PH tienden a ser reclutadas por el PIP3 en la membrana celular (que es donde se ubica). Como habíamos mencionado la Akt (o PKB, como también se le conoce) tiene un dominio PH que interacciona con PI3, activándose.

Tan importante como la formación del PIP3 es su des-formación que es realizada por dos fosfatasa denominadas PTEN y SHIP que remueven los grupos fosfatos de la posición 3' y 5', respectivamente. La importancia de la PI3K estriba en que diversas señales que estimulan sus RTKs (Receptores de membrana con actividad Tirosina Kinasa) la utilizan para AMPLIFICAR su ruta de señalización intracelular, como: BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), EGF, Ephrinas, FGF, IGF-1, IGF-2, NGF, NT-3 (Neurotrophin-3), NT-4/5, PDGF, VEGF. Además, hay una estrecha interacción de la PI3K con el Ras pues muchas de los estímulos que activan PI3K también activan el Ras, y el Ras estimula la actividad de la PI3K como veremos más adelante.

PI3K: Subunidades catalíticas y reguladoras, isoformas, mecanismos de activación

Veamos con más detalle la PI3K tipo IA. Esencialmente, se trata de un heterodímero con un componente kinasa (denominado p110 con letras alpha, beta o delta) y otro regulador (denominado p85 alfa o beta). El p110 tiene un dominio de unión al p85, y el p85 tienen dos dominios SH2 que tienen afinidad por las Tirosinas fosforiladas de los RTK. Además de la unión directa al RTK, el p85 puede unirse a través de proteínas adaptadoras que se unen, a su vez, al RTK, como la IRS-1 (de importancia reguladora como se verá más adelante). Cuando la PI3K inactiva tiene su p110 plegada sobre sí y unida a la p85 por interacciones intercatenarias (por ejemplo el ácido glutámico E545 de la cadena 110 es esencial para el pliegue de la PI3K, como veremos más adelante). La activación de la ruta sucede cuando se fosforilan las Tirosinas del receptor que se unen a la PI3K por los dominios SH2 de la subunidad regulatoria p85 cerca de la membrana celular. La actividad kinasa de la subunidad p110 transforma PIP2 en PIP3. La activación independiente del Ras (y otras proteínas adaptadoras como la GbetaGamma) aumenta estabilidad de la conformación activa de la p110.

PTEN y su modulación

La proteína PTEN se encarga de la hidrólisis del PIP3 a PIP2, y está compuesta por varios dominios que incluyen una ubiquitina ligasa, una fosfatasa y un dominio C-terminal que reconoce PDZ, GSK3 y CK2. En su forma fosforilada inactiva, el PTEN oculta su sitio activo (fosfatasa) por la formación de un “pestillo”, que se remueve cuando se activa (defosforilado).

Propagación de la señal intracelular del PIP3

El PIP3 formado participa en diversas rutas importantes para el crecimiento, proliferación, supervivencia, motilidad y metabolismo, y lo hace – en gran medida – por la activación del Akt y la PDK1. Veamos cómo sucede: la Akt es una quinasa con un dominio PH que reconoce PIP3. En su configuración inactiva, la Akt está plegada sobre sí misma. Al unirse al PIP3 se estira y es activada por la fosforilación de la Tirosina 308 por la PDK-1 y su Serina 473 por la mTORC2.

Vías de señalización moduladas por Akt: mTORC1, Foxo, Mdm2, GSK3, Bad – retroalimentación y transmodulación

La fosfo-Akt se encarga de la fosforilación de decenas de targets importantes para el metabolismo (FOXO, IRS1, GSK3 y las enzimas glucolíticas, etc), traducción (mTOR, TSC2, FOXO, PRAS40, S6K), proliferación (FOXO, p21, p27), supervivencia (BAD, Procaspasa 9, CREB, p21, p27, MDM2, GSK3) y angiogénesis (eNOS) y motilidad. Al final, tiene efectos metabólicos importantes en diabetes y enfermedad cardiovascular, y mitogénicos importantes en cáncer; entre otros procesos celulares.

Efectos metabólicos

La Akt (PKB) incrementa la síntesis de glicógeno (GSK3), proteínas, la entrada de glucosa y la síntesis lipídica.

Efectos cardiovasculares

El receptor de insulina activa la ruta PI3K/Akt estimulando la producción del Óxido Nítrico (NO) cardioprotector. Cuando hay resistencia a la insulina se desencadena una cascada lesiva que se ilustra en la imagen 42 (que no entendí, ni me interesa en este momento).

Modulación del Mdm2 / p53

La fosfo – Mdm2 activada por la Akt se transloca al núcleo inhibiendo la p53 al aumentar su destrucción proteosómica vía ubiquitina. Al disminuir la Mdm2 citosólica se disminuye el recambio de la fosfo – GRK2, esencial para la migración celular (junt con la fosforilación de la HDAC6).

Modulación del FOXO

El factor de transcripción FOXO estimula la transcripción de proteínas inhibitorias de la proliferación celular (p27) y proapoptóticas (Bim). La fosforilación del FOXO por la Akt y su subsecuente unión a la 14-3-3 lo inactiva.

Akt y apoptosis

La fosfo Akt fosforila varias proteínas involucradas en la apoptosis como la Mdm2 (que inhibe la p53, como ya vimos) y la NFkappaB. Varias de sus fosforilaciones son inhibitorias como las de BAD, BIM, FOXO, GSK3 (ésta última inhibe Myc y Ciclina D).

Akt y mTOR

La mTOR es una proteína que es parte esencial de los complejos multiproteínas mTORC1 y mTORC2. El mTORC1 es esencial para el crecimiento celular y la síntesis de proteínas que fosforilan la S6K y la 4E-BP1 que a su vez fosforilan los factores de transcripción S6 (positivo) e inhibien el eIF4E, respectivamente. El mTOR es inhibido por el TSC1/2, que a su vez inhibe Rheb (que a su vez inhibe el mTOR). La fosfo Akt fosforila el TSC1/2, activando el mTOR en la mTORC1.

La interacción de la mTOR con el PI3K/Akt es compleja: el complejo mTORC2 fosforila la Akt, activándolo. La fosforilación del PRAS40 inhibe su inhibición sobre el mTOR, activando la traducción. Más importante aún, la retroalimentación negativa de la ruta se realiza por la S6K que inactiva la proteína adaptadora IRS-1 que sirve de puente entre la gp85 de la PI3K y el RTK fosforilado.

Transmodulación de Akt vía mTOR

Diversos estímulos afectan a la mTOR por intermedio del TSC1/2 y Rheb. Es así como la Hipoxia y estrés energético activan la TSC1/2; en tanto que las señales de crecimiento como ERK, Akt, IKKB lo inhiben estimulando el crecimiento celular mediado por Ras, PI3K y Citocinas como TNFalfa, respectivamente. Se postula que los niveles de aminoácidos estimulan en Rheb promoviendo la síntesis proteica y el crecimiento celular por acción de la mTORC1

Alteraciones de la ruta PI3K/PETN/Akt en contextos tumorales

Varias anormalidades han sido descritas en la ruta PI3k/PTEN/Akt asociadas a tumores. Ellas incluyen pérdida de la función del PTEN (por mutación con LOF, deleción, o silenciamiento epigenético), ganancia de función o amplificación de las subunidades kinasas del PI3K, mutaciones con GOF de las subunidades regulatorias de la PI3K, mutaciones y amplificaciones de las diferentes isoformas de Akt y PDK1. Todas están implicadas en cáncer de mama. Un ejemplo de una mutación importante de la PI3K es la que involucra el residuo E545 de la subunidad p110. Cuando este residuo de carga negativa se pierde por mutación, la PI3K se abre exponiendo el sitio activo e inicia actividad constitutiva (ie, no regulada).

Estrategias de inhibición de la ruta PI3K/P'TEN/Akt

Se puede obtener inhibición de toda esta ruta dirigiendo medicamentos contra el receptor (MOAs, TKIs), inhibiendo la PI3K, AKT, TORC1 y TORC2 utilizando competidores de ATP en sus sitios activos. Todos conocemos los inhibidores de RTKs. Los inhibidores de PI3K son todavía siglas (léase, no han servido - aún), los inhibidores de Akt son siglas con excepción de la Perifosina (que no sirve mucho), y los inhibidores de mTOR son rapamicina y sus análogos que los usamos en la clínica.

La inhibición de la mTOR interfiere con el asa de retroalimentación negativa por la S6K causando ACTIVACIÓN paradójica de la PI3K/AKT "upstream". Se ha postulado que el uso de Metformina que incrementa el "estrés energético" puede disminuir la actividad de la mTORC1 por la acción inhibitoria de la AMPK y la AICAR, consituyéndose en una vía terapéutica potencial. Se postulan otras estrategias como inhibidores duales mTOR, PI3K; entre otros.

Lo esencial sobre la vía mTOR

(Cartagena, 29/03/2014).

Vamos a revisar los aspectos básicos sobre la vía mTOR. La mTOR o la “diana mamífera de la rapamicina” como sería su traducción al Español (prefiero mTOR) es un kinasa intracelular del tipo serina / treonina que está ubicada en dos componentes multiprotéicos distintos, pero relacionados – TORC1 y TORC2. Incidentalmente, el nombre mismo de la mTOR es – a mi juicio erróneo – porque la rapamicina es capaz de inhibir la mTOR de la TORC1, pero no la de la TORC2. Como se puede apreciar, la mTOR participa en múltiples procesos centrales de la biología celular normal incluyendo el crecimiento celular, autofagia, supervivencia celular, proliferación.

Voy a tratar de ilustrar el funcionamiento básico de la vía utilizando este artilugio, los gauge diagrams. Es como esos relojes que se ponen en los hoteles que muestran las horas en diferentes ciudades del mundo. En este caso, va a ser como un ACTIVÓMETRO que marca la actividad de un proceso. Aquí vemos que cuando el TSC1 y TSC2 están al 100%, entonces la mTOR está a 30. Se trata de un recurso pedagógico que no debe ser tomado textualmente. Lo que trata de indicar es que la TSC1/2 inhiben la función de la mTOR. Y el ejemplo más puro de este efecto está con la enfermedad hereditaria denominada ESCLEROSIS TUBEROSA que es explicada por la ausencia parcial de alguno de estos dos genes. Ustedes pueden apreciar en la columna de la izquierda algunas de las manifestaciones de la TS que incluyen formación de tumores – la mayoría benignos. En el lado derecho se ve una complicación particularmente grave de esta enfermedad que son los SEGA, o astrocitomas de células gigantes subependimarios.

La cosa funciona así: en condiciones normales, la presencia de los TSC1 y 2 forma complejos TSC1/2 que inhiben el mTOR. En las diferentes formas de TS hay disminución relativa (50%) de bien sea TSC1 o TSC2. En cualquier caso hay disminución del complejo TSC1/2 que es el que es capaz de inhibir el mTOR.

A su vez, el mTOR – del TORC1 tiene 2 efectores importantes el 4eBP1 y la kinasa S6 que tiene como función la estimulación del crecimiento y desarrollo. Específicamente, estimula la traducción proteica a nivel ribosómico.

Toda esta historia, desde la TSC hasta la S6, pasando por la mTOR está ilustrada en el panel inferior de estos diagramas, y corresponden a la parte inferior o efectora de esta cascada de señalización. Toda esta maquinaria ya ilustrada cumple una función como integradora de las señales extracelulares. Específicamente de nutrientes y los factores de crecimiento que a nivel de la membrana celular. En el estado saciado (con nutrientes) o con activación de factores de crecimiento como la insulina y otros, se activa la PI3k – una kinasa asociada a receptores que activa al AKT que tiene como UNA de sus funciones interferir con la dimerización de la TSC1/2. Recuerden que si se

interfiere con la TSC1/2, se activa la mTOR y se producen el crecimiento. Específicamente, se liga la abundancia de nutrientes al crecimiento. Algo que es perfectamente natural. Quiero llamarles la atención sobre este componente aquí que no he mencionado, el PTEN. El PTEN es una proteína que funciona en sentido OPUESTO a la PI3k. Si la acción de la PI3k es activar el AKT, un PTEN se de que esa activación sea menor... Por eso puse el AKT al 50%, y no al 100%.

En el estado de ayuno, no hay nutrientes (ni factores de crecimiento), y se apagan los GF, PI3k, AKT, lo que DESINHIBE a los TSC1/2 que a su vez apagan la mTOR. El crecimiento cesa, como debe hacerlo en ausencia de nutrientes. Todo este proceso se ilustra en estos dos paneles que yuxtaponen estos estados: abundancia / escasez con crecimiento / quiescencia.

La mTOR puede sobreactivarse cuando hay exceso de función de la PI3k, como ocurre con algunas mutaciones activantes de la misma, panel de la izquierda. O cuando hay pérdida del efecto de la PTEN impide la AMORTIGUACIÓN de la actividad de la PI3k sobre la AKT, que quedaría SUPERACTIVADA estimulando el crecimiento celular utilizando la mTOR como efectora del mismo.

Es así que el mTOR es un componente centran en la biología. En estos pocos minutos hemos visto cómo Exceso de nutrientes / GR / PI3k / AKT causan su activación. Al igual que la pérdida de PTEN y de TSC1 o TSC2. Cada uno de estos procesos se ha observado en salud y enfermedad, como pueden apreciar. Si pensamos en la dualidad oncogenes y genes supresores de tumores, la mTOR está en la mitad de la batalla de ambos... por ejemplo PTEN y los TSC son TSGs; en tanto que PI3k, AKT y los GF pueden ser considerados oncogenes.

Todo esto es muy interesante, pero es manipulable? Estamos en este evento porque la respuesta es sí. Tal vez el ejemplo más limpio de cómo podemos manipular esta vía es utilizando ese modelo biológico de sobreactivación del mTOR que es la TS. En un estudio PoC (que es un especie de Fase II de pacientes con anomalías bien caracterizadas) se tomaron 28 pacientes con SEGA y les administraron un inhibidor de mTOR – everolimus. Los resultados fueron espectaculares. El silenciamiento farmacológico del mTOR detuvo la progresión de los astrocitomas en la mayoría de los niños, nunca antes visto.

Dos palabras sobre TORC2. La importancia de TORC2, el otro complejo que tiene mTOR es menos entendida. Sin embargo, podemos decir que el TORC2 tiene al menos dos funciones importantes: reorganización del citoesqueleto y ESTIMULA la AKT. Sí la misma AKT que modula las TSC y que es el campo de batalla de la PI3k con la PTEN. Podemos decir que ambas TORC están relacionadas, por la AKT, así: la AKT estimula la mTOR de la TORC1, y la mTOR de la TORC2 estimula la AKT.

En oncología se ha observado hiperactividad de la mTOR en cáncer de mama HER2 positivo. Se cree que el mecanismo principal es la pérdida de la PTEN, aunque también se ha postulado que es por activación de la PI3k.

En cáncer de mama hormonosensible se ha implicado la activación de AKT en el desarrollo de la resistencia a los AI.

Los elementos que se han mencionado son los componentes más básicos de la vía, pero su importancia en la biología trasciende lo mencionado. El mTOR es importante en procesos como inhibición de la autofagia, promoción de la angiogénesis por intermedio del HIF1a, como se puede observar en este modelo preclínico. De hecho, la manipulación farmacológica de mTOR ha demostrado ser eficaz en varios tumores con prominente actividad angiogénica como cáncer de células renales y tumores neuroendocrinos.

Los efectos metabólicos de la mTOR son prominentes, de particular interés para el manejo de endocrinólogos y pueden explicar algunos de los efectos secundarios como dislipidemia e hiperglicemia que se observan cuando se inhiben. El tiempo me impide dedicarles atención.

En conclusión:

La mTOR es una molécula central en las vías de crecimiento y proliferación. Es un mediador de varias cascadas de señalización. Hace parte del diálogo fluido entre diferentes mecanismos de neoplasias como angiogénesis, y es una diana significativa para neoplasias comunes como cáncer de mama, cáncer renal, tumores neuroendocrinos, entre otros.

Angiogénesis

(Curso de oncología para estudiantes de medicina CES, 01/2015)

La formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros, o angiogénesis, es una característica esencial de las neoplasias. Por encima de 2 mm, los tumores deben garantizar el suministro de nutrientes que les permitan desarrollar su programa oncogénico. Esto se logra reclutando células endoteliales vecinas en un proceso activo de formación de nuevos vasos sanguíneos. El balance entre los agentes proangiogénicos y antiangiogénicos fisiológicos se inclina a favor de la angiogénesis. El VEGF (o factor de crecimiento vascular endotelial, por sus siglas en inglés) es el principal mediador de este proceso. El VEGF es secretado en gran cantidad por las células tumorales y difunde en forma paracrina a sus receptores, los VEGFR de las células endoteliales vecinas. La unión del VEGF con su receptor (especialmente el VEGFR2) activa la actividad tirosina kinasa (TK) del dominio intracelular del receptor, desencadenando varias cascadas de transducción que permiten el crecimiento y proliferación de las células endoteliales (EC). Estas nuevas EC a su vez liberan sustancias capaces de digerir la membrana basal como las metaloproteasas propiciando la gemación de nuevos vasos dirigidos al conjunto de células tumorales. Finalmente, las nuevas estructuras vasculares adquieren una nueva membrana basal, reclutan los pericitos, y pueden perfundir el tejido tumoral manteniendo su viabilidad y permitiendo su crecimiento. Los nuevos vasos sanguíneos no son normales, tienen un déficit relativo de pericitos, su estructura es caótica, tienen menor delta de perfusión que los vasos sanguíneos normales.

Estas aberrancias explican cierta resistencia observada a agentes antineoplásicos en los ambientes con gran actividad angiogénica. Todo lo anterior ha servido para que se investiguen medicamentos antiangiogénicos en oncología. Se han diseñado anticuerpos contra el VEGF, VEGFR solubles que atrapan el VEGF, inhibidores de TK (TKIs), etc. Todos ellos buscan silenciar la vía del VEGF con varias consecuencias: 1. Regresión de los neovasos; 2. Interferencia en la proliferación tumoral primaria y metastásica; 3. Mejoría en las variables hidrostáticas que permitan una mejor penetración de los agentes citotóxicos al lecho tumoral; para en último término 4. Controlar la enfermedad neoplásica, así sea en forma temporal. Medicamentos como el Bevacizumab (anticuerpo anti VEGF), Aflibercept (VEGFR-like soluble), y los TKIs como Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Regorafenib y Sorafenib explican parte o toda su acción antineoplásica por sus efectos antiangiogénicos.

Una historia íntimamente relacionada con la angiogénesis se encuentra con el eje que conecta la hipoxia con el aumento en la transcripción del VEGF. Efectivamente, cuando las células (normales y tumorales) están en situaciones de hipoxia, se activa el HIF (factor inducible por la hipoxia, por sus siglas en inglés) que se transloca al núcleo y funciona como factor de transcripción que aumenta la producción de varios genes, entre ellos el VEGF. La formación de nuevos vasos sanguíneos por acción del VEGF se

convierte así en un mecanismo fisiológico de compensación. Cuando NO hay hipoxia, o sea cuando hay normoxia se debe abrogar la actividad transcripcional del HIF1a (el componente del HIF que es inducible). La destrucción del HIF se logra mediante un elegante mecanismo que consta de varias partes. Las más importantes son: Hidroxilación de ciertos residuos de prolina del HIF1a, identificación del HIF1a-(prolina)-hidroxilado por la ubiquitina ligasa denominada VHL (Von Hippel-Lindau), ubiquitinación del HIF1a, destrucción del HIF1a por el sistema proteasoma. De esta forma, el HIF no estará en condiciones de ejercer su función transcripcional. La importancia de este mecanismo homeostático se hace patente en los pacientes que tienen deficiencia del VHL en la Enfermedad VHL (donde el VHL sufre una mutación inactivante) caracterizada por la formación de tumores con altísima vascularización explicada por la estimulación de la angiogénesis. Otro ejemplo se observa en los carcinoma de células claras del riñón que se asocian a mutación inactivante del VHL que también se caracteriza por tumores altamente vascularizados. En los pacientes con cáncer de células renales de células claras el tratamiento con agentes antiangiogénicos ha constituido el más grande avance con un incremento sustancial en el control a mediano plazo de su enfermedad.

Como se mencionó, la terapia antiangiogénica se convirtió desde la primera década del siglo XXI en uno de los grandes avances terapéuticos para muchas condiciones neoplásicas como el cáncer de colon, cáncer de cérvix, cáncer de células claras del riñón, cáncer no escamocelular de células no pequeñas del pulmón, cáncer de ovario, glioblastoma multiforme, cáncer de mama, hepatocarcinoma y tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés). La esperanza inicial de la terapia antiangiogénica de un control sostenido y definitivo de la neoplasia no se vio cumplida, y estos agentes incrementan el tiempo de control de la enfermedad, pero no la curan. Sin embargo, millones de pacientes derivan beneficios de la terapia antiangiogénica en oncología – se traduce en más tiempo, con mejor calidad, y con toxicidades aceptables pues son agentes que – en general – tienen perfiles de toxicidad compatibles con una buena calidad de vida.

Vías de señalización en cáncer hematológico

(Villa de Leyva, 01/03/2013).

El cáncer surge cuando hay mutaciones en el DNA que le confieren a la célula tumoral unas características esenciales – *hallmarks* – que le hacen expresar el fenotipo oncológico, y que fueron aptamente resumidas por Douglas Hanahan y Robert Weinberg hace ya algunos años y que incluyen: señales proliferativas autosuficientes, insensibilidad a las señales antiproliferativas, invasión tisular y metástasis, replicación ilimitada, angiogénesis y evasión de la apoptosis (1). En su revisión del 2011, los mismos autores adicionan otras como: capacidad de evasión de la respuesta inmune, desregulación de los mecanismos energéticos celulares, inestabilidad genómica y mutación, y la inflamación como mecanismo favorecedor de tumores (2). Además, se empieza a reconocer la importancia que tiene el microambiente para la iniciación y fomento del fenotipo oncológico. Las neoplasias hematológicas comparten estos *hallmarks* con las demás. En la conferencia se ilustran algunas de estas vías de señalización de relevancia en hematología oncológica.

Señales proliferativas autosuficientes

La proliferación celular continua, no regulada, es tal vez la característica más aparente del cáncer. Con el descubrimiento en 1985 del gen de fusión *BCR-ABL* que causa la activación continua (constitutiva) de la quinasa *ABL*, se dio el primer paso para la comprensión del fenotipo oncológico de la leucemia mieloide crónica. El gen *ABL* (Gene ID: 25, Cromosoma 9q34.1) codifica para una Tirosina Kinasa (TK) que fosforila residuos de Tirosina de varias proteínas, que a su vez desencadenan cascadas de proliferación celular (entre otras cosas). Gracias a la inhibición del sitio de unión del ATP de esta quinasa los pacientes con esta enfermedad tienen un magnífico pronóstico con moléculas inhibitorias de tirosina quinasa (TKIs) como el imatinib, nilotinib y dasatinib. Incluso recientemente, la comprensión molecular profunda del *abl* ha permitido el diseño de medicamentos dirigidos a revertir las mutaciones de resistencia que surgen durante el tratamiento con los TKIs de primera y segunda generación (3).

El *JAK2* (Janus Kinase 2, Gene ID: 3717, Cromosoma 9p24) es una TK importante en un subgrupo de receptores de citocinas. Incluyendo la señalización de la Eritropoyetina (EPO). La mutación *JAK2* V617F se observa en casi la totalidad de los pacientes con Policitemia Vera, y en muchos pacientes con otros síndromes mieloproliferativos. La *JAK2* mutada tiene también actividad TK constitutiva activando sus efectores *STAT* intracelulares, causando proliferación celular (4). El Ruxolitinib, un TKI que inhibe en forma selectiva las proteínas *JAK1* y *JAK2*, ha demostrado actividad clínica extraordinaria en mielofibrosis (5, 6).

El gen *FLT3* (fms-related tyrosine kinase 3, Gene ID: 2322, Cromosoma 13q12) que codifica una TK de receptor que regula la hematopoyesis. Las mutaciones que causan

su duplicación en tándem (conocidas como ITD) o que mutan su dominio activante causan actividad TK constitutiva que se observa en casi un tercio de pacientes con leucemia mieloide aguda (7). Al igual que otras TKs, el *FLT3-ITD* es una diana molecular que es susceptible a TKIs. El Quizartinib es un premetedor agente que recientemente demostró respuestas en el 40% de pacientes con leucemia mieloide aguda refractaria a otras líneas de tratamiento, la mayoría con *FLT3-ITD* positivos (8).

El gen *BTK* (Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase, Gene ID: 695, Cromosoma Xp21.33-q22) codifica una proteína esencial para el desarrollo de los linfocitos B, y otras células (como los osteoclastos). Su mutación en la línea germinal da origen a la agammaglobulinemia de Bruton - tipo 1. Se ha observado que los inhibidores específicos de la *BTK* son dianas terapéuticas. El ibrutinib, un TKI selectivo contra la *BTK*, ha demostrado actividad clínica en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica, constituyéndose en un avance terapéutico recientemente identificado (9, 10).

La proteína codificada por el gen *mTOR* (mammalian target of rapamycin, Gene ID: 2475, Cromosoma 1p36.2) es una quinasa serina/treonina que media las respuestas celulares a estreses como daño al DNA y privación de nutrientes. Como su nombre lo indica, esta proteína actúa como la diana que causa paro del ciclo celular e inmunosupresión luego de la administración de rapamicina, o sus análogos. El *mTOR* hace parte de los complejos TORC1 y TORC2 que integran respuesta a vías de transducción de señales, especialmente la de PI3k/AKT (11). El everolimus, un antagonista *mTOR* ha sido eficaz en cáncer renal, tumores neuroendocrinos, y cáncer de mama metastásicos. El Temsirolimus, otro inhibidor *mTOR*, ha demostrado eficacia en pacientes con linfoma del manto refractario, o en recaída (12).

Otras vías de señalización importantes en neoplasias hematológicas incluyen: NOTCH (NOTCH1, Gene ID: 4851, Cromosoma 9q34.3), NF-kB con el gen MYD88, Gene ID: 4615, Cromosoma 3p22, alterado en la inmensa mayoría de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom (13)

Daños en la respuesta apropiada al daño celular

El p53 (Gene ID: 7157, Cromosoma 17p13.1) y sus moléculas relacionadas: El la proteína *p53* es un factor de transcripción que se activa cuando hay estrés celular como daño al DNA, desencadenando un paro del ciclo celular en G1, senescencia celular y apoptosis, entre otras. Uno de sus mecanismos de acción más importantes es la activación del inhibidor de ciclinas *p21* (Gene ID: 1026, Cromosoma 6p21.2) que bloquea la vía proliferativa de la proteína Rb (Gene ID: 5925, Cromosoma 13q14.2). Otras proteínas importantes en esta vía son la quinasa gigante ATM (Gene ID: 472, Cromosoma 11q22-q23), ATR (Gene ID: 545, Cromosoma 3q23), MDM2 (Gene ID: 4193, Cromosoma: 12q14.3-q15) y el miR-34a. Las alteraciones de todos estos genes

supresores de tumores (con la excepción del MDM2, todos lo son) son muy comunes en neoplasias, en general, y en neoplasias hematológicas en particular.

Inactivación de la apoptosis

La sobre-expresión de genes antiapoptóticos como *BCL2* (Gene ID: 596, Cromosoma 18q21.3) y *BCL6*, *Survivina* (*BIRC5*, Gene ID: 332, Cromosoma 17q25) son frecuentes y son factores de mal pronóstico en varias neoplasias hematológicas, incluyendo linfoma de Hodgkin y linfoma difuso de células grandes (14). De igual forma, la inactivación de moléculas proapoptóticas como Bax, Bcl-X, entre otras, se ha demostrado en forma consistente en un alto porcentaje de neoplasias linfoides.

Potencial replicativo ilimitado

La Telomerasa (*TERT*, Gene ID: 7015, Cromosoma 5p15.33) es una retrotranscriptasa que mantiene la longitud telomérica, permitiendo una capacidad replicativa ilimitada. En condiciones normales su actividad está abrogada en las células somáticas. Su sobre-expresión es muy frecuente en las células tumorales, incluyendo las hematológicas como las leucemias linfoides crónicas (15)

Conclusión

El conocimiento cada vez más profundo de las vías de señalización en neoplasias hematológicas ha permitido un avance revolucionario en el tratamiento de un número cada vez mayor de neoplasias. Muchas de estas vías son compartidas por neoplasias no hematológicas borrando la frontera (artificial) entre los cánceres hematológicos y oncológicos.

Referencias

1. Hanahan D, Weinberg R. *Cell*, Vol. 100, 57-70, 2000.
2. Hanahan D, Weinberg R. *Cell*. Vol. 144, 646-674, 2011.
3. Cortes J, et al. *N Engl J Med*. Vol. 367, 2075-2088, 2012
4. O'Shea JJ, et al. *N Engl J Med*. Vol. 368, 161-170, 2013.
5. Verstovsek S, et al. *N Engl J Med*. Vol. 366: 799-807, 2012.
6. Harrison C, et al. *N Engl J Med*. Vol. 366: 787-798, 2012.
7. Gilliland DG, *Blood* Vol. 100, 1532-1542, 2002.
8. Levis M, et al. *Proceedings ASH*, 2012, Abstract 673.
9. Byrd J, et al. *Proceedings ASH* 2012; Abstract 189.
10. Burger J, et al. *Proceedings ASH* 2012; Abstract 189.
11. Hidalgo M, *J Clin Oncol*. 85-87, 2012.
12. Ansell SM, et al. *Cancer* Vol 113, 508-14, 2008.
13. Treon SP, et al. *N Engl J Med*. 367(9):826-33, 2012
14. Lossos IS, et al. *N Engl J Med*. 350(18):1828-37. 2004
15. Damle RN, et al. *Blood*. 120(12):2438-49. 2012

La vía del TGF-Beta

(Curso de oncología para estudiantes de medicina CES, 01/2015)

1. Unión del ligando con receptor, activación del receptor

El TGF (Transforming Growth Factor, o Factor de Crecimiento Transformante) Beta es una citoquina que activa un receptor de membrana que es importante en la biología normal y tumoral. Los receptores de TGFβ o TGFBR son de dos tipos: TGFBR-I y el TGFBR-II. El TGFBR-II está constitutivamente activado, y es el que liga al TGFβ. Cuando se produce la unión TGFβ-TGFBR-II se produce el reclutamiento y activación del TGFBR-I, formando complejos en la membrana celular. Son estos complejos los que tienen la actividad transductora por medio de su Ser/Tre kinasas.

2. Activación de las R-SMADs por el receptor, internalización por vesículas del complejo de receptor/R-SMADs

Ya a nivel intracelular, los TGFβ-R causan fosforilación en residuos Ser/Tre (nótese que NO son Tyr-kinasas) en las proteínas efectoras que son las SMAD2 y SMAD3 (denominadas también R-SMADs porque son activadas por el receptor). A diferencia de otras vías, Los receptores activados y las R-SMADs son internalizados al citoplasma en vesículas. Estas vesículas pueden ser ricas en clatrina o pueden ser ricas en lípidos como las caveolinas, con implicaciones biológicas.

3. Reclutamiento de Co-SMADs y translocación de las SMADs efectoras al núcleo

Los complejos de R-SMADs se liberan del receptor y reclutan la SMAD-4 (también denominada Co-SMAD, pues es requerida para la función de la vía). Los complejos heterotriméricos de SMADs (SMAD2/SMAD3/SMAD4) se translocan al núcleo donde funcionan como factores de transcripción TF.

4. Efecto biológico usual: TF inhibitorio, pero varía según el 'milieu'

En condiciones usuales, la activación de la TGFβ hace que los TF sean esencialmente inhibitorios, antiproliferativos. Sin embargo, es importante mencionar que la actividad transcripcional de las SMADs casi siempre se hace con la co-participación de otros TF. Si estos otros TF son proliferativos, el efecto final de la actividad transcripcional de las SMADs va a ser proliferativo. Si, por otro lado, los TF son antiproliferativos, las SMADs van a potenciar también esta señal.

5. Regulación de la vía

Ocurre a muchos niveles. Una de las más importantes ocurre con las vesículas de internalización pues cuando son ricas en Clatrina se estimula la vía, aumentando la actividad transcripcional inhibitoria (usualmente, como vimos). Si las vesículas de internalización son caveolinas, se tiende a producir antagonismo de la vía pues las

membranas ricas en lípidos de las caveolinas contienen SMURF1, SMURF2 e iSMADS (SMAD7) que abrogan la actividad de las R-SMADS. Las SMURF son proteínas que ubiquitinan las R-SMADS, marcándolas para la destrucción. Y las SMAD7 son proteínas que anclan las SMURF a la membrana celular de las caveolinas. Al inhibirse las R-SMADS el efecto es esencialmente PROLIFERATIVO.

6. En cáncer

Todos los elementos mencionados pueden estar alterados en el cáncer. Un hallazgo frecuente, y paradójico, es que el TGF-Beta adquiere niveles altísimos en las neoplasias. Si bien, este fenómeno no ha sido plenamente explicado, se piensa que la acción de esta vía normalmente antiproliferativa en condiciones basales se convierte en proliferativa cuando se ha desarrollado la neoplasia. En experimentos cuidadosamente realizados se ha observado que la activación de esta vía en hepatocitos normales tiene un efecto hipoproliferativo; en cambio, cuando hay sobreexpresión de EGF o HGF en hepatocitos neoplásicos la activación del TGF-Beta se asocia a un efecto francamente proliferativo, y contribuye a la dediferenciación característica de la transición epitelio-mesénquima (EMT) caracterizada por la pérdida de E-Cadherina. La EMT favorece la migración celular a distancia, favoreciendo las metástasis. Se postula un aumento del potente TF SNAIL por la acción de los SMADS como el mecanismo de este efecto.

Una alteración muy común es la mutación inactivante del SMAD4 que se observa en el 60% de los cánceres de páncreas exocrino; y se considera que el otro 40% de estas neoplasias tienen alteraciones en otros elementos de esta vía.

Bcl-2 y su familia

(Curso de oncología para estudiantes de medicina CES, 01/2009)

Se explica de una manera didáctica cómo funciona el circuito de la familia Bcl, importante para la apoptosis por la vía mitocondrial. El sistema Bcl tiene 3 grupos de proteínas: los efectores, guardianes y sensores. Los efectores al unirse a la membrana mitocondrial externa desencadenan las vías apoptóticas. Los guardianes, inhiben a los efectores pues se unen a éstos impidiendo que activen la apoptosis. Los sensores se unen a los guardianes, permitiendo que los efectores vuelvan a ejercer su actividad pro-apoptótica. El bcl-2 es un gen guardián que fue identificado como importante en los linfomas foliculares (de allí su nombre, B-cell Lymphoma gene 2) en los que se observa una sobre-expresión de esta proteína que cursa con acumulación de células neoplásicas por inhibición de la apoptosis. El efecto del Bcl-2 se hace en forma predominante por la inhibición del efector Bax (y en menor medida sobre el efector Bak). Los sensores, como Bad, PUMA, NOXA o Bim, interfieren con el Bcl-2 restituyendo la capacidad de los efectores para desencadenar la apoptosis. Tanto los efectores como los sensores son pro-apoptóticos, pero su forma de acción es directa e indirecta, respectivamente. El bcl-2 y otros guardianes como el Bcl-xL son antiapoptóticos y relacionados con el fenotipo oncológico pues ayudan a la evasión de la apoptosis por la célula tumoral.

Versión 1 - 13.07.2015.

Enfoque del paciente con cáncer

Introducción

Con la tecnología contemporánea, se curan unos 2 de cada 3 pacientes diagnosticados con cáncer. La edad es el factor de riesgo más significativo para el diagnóstico del cáncer: 2 de cada 3 se diagnostican en mayores de 65 años. De 1-39 años el riesgo de desarrollar cáncer es 1/48 y 1/70 en mujeres y hombres, respectivamente. De 40-59 años los riesgos son 1/11 y 1/12. De 60-79 años el riesgo es 1/5 y 1/3, respectivamente. El riesgo acumulativo en la vida es de 44% para hombres, y 38% para mujeres. El cáncer es la primera causa de muerte en menores de 85 años en los Estados Unidos.

Se estima que en 2002 hubo 11 millones de casos nuevos de cáncer, con 7 millones de muertes en el mundo. La distribución del cáncer, en general, y de los diferentes tipos de cáncer, en particular, exhibe amplias variaciones en el mundo. Los cánceres de pulmón, mama, colon y recto, y próstata son más comunes en los países desarrollados. Los cánceres de hígado, cérvix uterino, y esófago son más comunes en países en vías de desarrollo. Se considera que un tercio de los cánceres son explicados por 9 factores de riesgo modificables: tabaco, alcohol, obesidad, inactividad física, consumo bajo de frutas y vegetales, sexo no seguro, polución del aire, humo de combustibles caseros, inyecciones contaminadas.

Manejo del paciente

Se requiere una historia clínica completa.

Diagnóstico

El diagnóstico se obtiene con biopsia. En general no se debe establecer el diagnóstico sin biopsia. Existen contadas excepciones (ie, carcinoma hepatocelular en situaciones especiales). Ocasionalmente, se establece el diagnóstico de cáncer metastásico sin establecer cuál es su sitio primario. Si después de una investigación aceptable no se encuentra el sitio primario, ésta situación deberá manejarse como una entidad en sí misma. Una vez establecido el diagnóstico, el manejo debe ser realizado por un equipo multidisciplinario.

Extensión de la enfermedad y pronóstico

El pronóstico del cáncer casi siempre es inversamente proporcional a la carga tumoral. El tipo e intención tratamiento también está dictado por la carga tumoral al diagnóstico. Por eso es esencial hacer un inventario de los sitios comprometidos por la enfermedad en el proceso de *staging*. *Clínico*: con examen físico e imágenes. *Patológico*: el resultante de una cirugía definitiva para el cáncer.

TNM

El sistema de staging más utilizado es el TNM que se basa en una clasificación anatómica. Cada sitio tumoral tiene su propio sistema de clasificación del TNM. En T: Tamaño o extensión del tumor en el órgano primario. Puede ser 0, si no es invasor (ie, in-situ); 1-4 para tumores invasores. N: Grado de extensión a ganglios linfáticos regionales. Es 0 si no hay compromiso ganglionar. Cada tumor tiene sus reglas particulares para caracterizar los diferentes grados de compromiso ganglionar regional. M: Presencia (M1), o ausencia (M0) de metástasis a distancia. Además de la extensión anatómica, a algunos tumores se les agregan otras variables con capacidad pronóstica como el Grado histológico, G (menor grado, mejor pronóstico), y algunos parámetros de laboratorio. Con la información de TNM, y G (si aplica), y marcadores de laboratorio (si aplican), se culmina el staging asignándole un "estadío" que usualmente se designa con numerales romanos y que oscila entre I y IV para tumores invasores.

Otros sistemas de clasificación de extensión

Si bien es cierto que la clasificación de TNM domina la mayoría de los tumores sólidos, hay excepciones. Para los tumores ginecológicos, se utiliza un sistema denominado FIGO, mucho más primitiva, pero en boga. Para linfomas, se utiliza la clasificación de Ann-Arbor. Para otros tumores hematológicos, se utilizan clasificaciones diseñadas para cada entidad específica. En algunas entidades se han refinado sistemas de staging que son más útiles para la toma de decisiones que el TNM. Un ejemplo es cáncer hepatocelular en que la clasificación de Barcelona provee información adicional que permite la acción.

Desempeño

El segundo determinante del desenlace terapéutico, además de la carga tumoral, es la reserva fisiológica del paciente, que se resume en la palabra desempeño (performance). Para estimar la reserva fisiológica del paciente se utiliza las escalas de Karnofsky o ECOG. Los pacientes que están confinados a la cama, tienen peor pronóstico que los pacientes ambulatorios (a menos que éste confinamiento sea por una causa reversible). La escala ECOG es una de las más utilizadas porque es relativamente fácil de adjudicar. Se puntúa así: 0: Capaz de llevar una vida normal; 1: Ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajo sedentario o leve; 2: Ambulatorio, incapaz de trabajar, cuida de sí mismo, levantado más del 50% de la vigilia; 3: Sólo cuida parcialmente de sí mismo, levantado menos del 50% de la vigilia; 4: Deshabilitado, no cuida de sí mismo, confinado a la cama/silla; 5: Muerto.

Características biológicas del tumor

Algunas variables biológicas determinan el comportamiento tumoral, así como su probabilidad de respuesta a diferentes tipos de tratamiento. Ejemplos incluyen: fracción proliferativa (Ki 67), amplificación de Her2 (en cáncer de mama), presencia de receptores hormonales (en cáncer de mama), mutación del RAS (en cáncer de colon

y recto), mutación del EGFR (en cáncer de pulmón), mutación del ALK-EML4 (en cáncer de pulmón), presencia de CD20 (en neoplasias linfoides), mutación del BRAF (en melanoma cutáneo), por mencionar algunos.

Plan de tratamiento

Armados con el diagnóstico histológico, TNM, etapa, parámetros biológicos relevantes y desempeño podemos, en un grupo multidisciplinario, diseñar el plan de tratamiento. Es en este momento que se establece el objetivo del tratamiento: CURATIVO o PALIATIVO. En general, el tratamiento requiere de la participación organizada de varias especialidades, así que se requiere un contacto estrecho entre cada uno de los participantes.

Manejo de la enfermedad y las complicaciones de tratamiento

Las terapias para el cáncer son tóxicas, y se requiere de un manejo apropiado de síntomas y complicaciones. Las náuseas y vómito, neutropenia febril y mielosupresión son las complicaciones más comunes de los tratamientos con quimioterapia. Existen estrategias eficaces para minimizar el sufrimiento y peligro para muchas de estas complicaciones. La depresión clínica ocurre en 25% de los pacientes con cáncer. Esta debe ser identificada y tratada. La depresión se presenta con disforia (humor deprimido) o anhedonia que duran más de 2 semanas. Se debe sospechar el diagnóstico si además de los anteriores, el paciente sufre de 3, o más de los siguientes: cambios en el apetito, problemas del sueño, retardo o agitación psicomotora, fatiga, sentimiento de culpa o minusvalía, problemas para concentrarse, o ideación suicida. Los síntomas asociados a la enfermedad pueden empeorar cuando no hay respuesta al tratamiento. Sin embargo, se debe ser cuidadoso al definir una complicación como resultante de enfermedad progresiva pues con frecuencia puede ser la coexistencia de otra entidad.

Evaluación de respuesta

Para establecer si un tratamiento está funcionando se realizan exámenes para poder establecer la respuesta al tratamiento. Para ello, se realizan cada 2 a 6 meses de tratamiento imágenes como TACs, RMs, PETs, así como marcadores tumorales (si aplican).

Criterios de respuesta la OMS, RECIST, y similares.

El más utilizado en la práctica diaria es el que se basa en la reducción de la sumatoria del producto del diámetro biperependicular de todas las masas medibles (también conocido como de la OMS). Respuesta completa (CR): Cuando desaparece completamente la neoplasia. Respuesta parcial (PR): Cuando dicha sumatoria baja en más de un 50%. Enfermedad progresiva (PD): Cuando dicha sumatoria sube más de un 25%, o la aparición de nuevas lesiones. Enfermedad estable (SD): Cuando la respuesta no alcanza a PR ni SD. Los criterios RECIST son los utilizados en investigación clínica, y se basa en la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones marcadas para tal

efecto. CR, PD y SD son definidos en forma similar al método arriba descrito (en PD se utiliza el incremento de 20%). Se define PR como la reducción mayor del 30%. Las metástasis óseas, derrames, diseminaciones linfagógicas y ganglios son consideradas NO medibles por estos métodos. Para hablar de una verdadera respuesta completa, hay que establecerla con BIOPSIA. Por ello, la mayoría de las veces que se adjudica un CR, es un CRu (la u es por unconfirmed, no confirmada).

Algunas modalidades terapéuticas requieren de un sistema independiente de adjudicación de respuesta. El ejemplo que me viene a la cabeza es el iRECIST que se utiliza para terapias inmunológicas. En este método no se castiga el desarrollo de nuevas lesiones siempre y cuando las lesiones dominantes se comporten con los criterios de respuesta (pues en terapias inmunológicas pueden aparecer lesiones por infiltración linfocitaria en sitios en donde el tumor no era visible; así que muchas de esas "lesiones" corresponden a un efecto terapéutico).

Para neoplasias linfoides como los linfomas, se adoptan los criterios de Cheson que se parecen a los RECIST pero se basan en la medición de los diámetros menores de los ganglios afectados. Para los GISTs se utilizan los criterios de Choi que han demostrado ser mejores que los RECIST en esta entidad.

Los sistemas de evaluación de respuesta mencionados se basan en la disminución de tamaño de las neoplasias (es decir, son valoraciones anatómicas). Sin embargo, cada vez se incorporan otras formas como la evaluación de respuesta metabólica con el PET, especialmente en linfomas; detección de enfermedad mínima residual por citometría de flujo en leucemias, linfomas y mieloma; y la detección de células tumorales circulantes en sangre (en investigación).

Marcadores tumorales circulantes

Los marcadores tumorales serológicos son sustancias que excretan los tumores y que pueden ser medidos en la sangre. También son secretados por células normales, así que la interpretación de sus valores debe ser hecha con cautela. Los marcadores tumorales son parcialmente útiles para la evaluación de respuesta al tratamiento. No están elevados en todos los tumores y su magnitud no guarda una correlación confiable con la carga tumoral. Sin embargo, la reducción en su magnitud con el tratamiento constituye una evidencia confiable de respuesta. Infortunadamente, lo opuesto no puede ser afirmado (su elevación no siempre significa que el tratamiento es ineficaz). Debemos recordar que los marcadores tumorales circulantes NO son útiles para el diagnóstico (exceptuando la beta hCG/AFP y PSA en ciertas situaciones clínicas específicas). La respuesta serológica, negativización de los marcadores tumorales, es esencial para la valoración del tratamiento en tumores germinales. De menor importancia, pero más usados, son el PSA para cáncer de próstata, CEA para adenocarcinomas como cáncer de colon y recto, Ca 125 para cáncer de ovario, Ca 19.9 para cáncer de páncreas, Ca 15.3 para cáncer de mama, LDH para linfomas, etc. En mi

opinión, el mundo sería un mejor lugar SIN ELLOS (por ejemplo, yo logré erradicarlos de mi práctica en cáncer de mama sin detrimento para mis pacientes).

Seguimiento post-tratamiento

Al terminar el tratamiento se recomienda hacer una evaluación exhaustiva de la extensión de la enfermedad con las estrategias arriba mencionadas.

Para los pacientes que no tienen evidencia de enfermedad (NED) se debe establecer una estrategia de seguimiento. En el pasado se hacían muchas imágenes pues se creía que la detección precoz de las metástasis incrementaba la supervivencia. Luego de muchos estudios, está claro que tal no es la situación. En vista la futilidad y el costo de estas maniobras, se recomienda un seguimiento con historia clínica y examen físico en visitas periódicas (cada 1-3 meses los primeros 2 años, cada 3-6 meses hasta los 5 años, posible alta a los 5 años - en la mayoría de los cánceres). Se recomiendan además unas pocas imágenes y procedimientos diagnósticos rutinarios de demostrada eficacia (ie, mamografía anual para cáncer de mama, colonoscopia 3-5 años después del tratamiento inicial para cáncer de colon, etc). Durante las citas se debe hacer una investigación exhaustiva de signos y síntomas que pueden identificar enfermedad activa, para ordenar los exámenes pertinentes. En algunas situaciones especiales, la detección precoz de ciertas metástasis puede ser curada con cirugía, y ello nos hace desviarnos de las recomendaciones que acabamos de esbozar. El ejemplo más importante es cáncer de colon y recto. Por esa razón la estrategia de seguimiento en esta entidad es la evaluación del marcador tumoral CEA cada 3 meses por 2 años, y cada 6 meses hasta completar 5. De igual forma, se recomienda TAC de tórax, abdomen y pelvis cada año, por 5 años en este grupo de pacientes. En el cáncer de próstata, la respuesta de las modalidades curativas (cirugía o radioterapia) se adjudica por el nivel de PSA. Por ello se recomienda la medición de éste marcador cada 3-6 meses.

En el otro extremo del espectro están los linfomas, cáncer de ovario y el cáncer de mama en los que se ha establecido en forma concluyente que el seguimiento estricto con imágenes sólo incrementa el costo y no modifica la supervivencia. Muchos expertos recomiendan evitar las investigaciones costosas e inútiles.

Manejo de soporte (supportive, no sé si se traduce así)

El manejo de síntomas de la enfermedad y su tratamiento es esencial para el éxito en oncología. Sin un control adecuado de síntomas, los pacientes abandonan el tratamiento, con impacto en la cantidad de vida, además de la pobre calidad de vida.

Un credo para oncología puede ser: "curar algunos, prolongar la vida a muchos, ayudar a todos".

Dolor

El dolor es un síntoma frecuente y temido del cáncer. Entre 25-50% de los pacientes presentan con dolor, 33% van a tener dolor asociado al tratamiento, 75% experimentan dolor al progresar la enfermedad. En 70% el dolor en paciente con

cáncer es causado por el tumor, en 20% por el tratamiento, en 10% por razones diferentes. El control del dolor debe ser un objetivo de todo terapeuta oncológico.

Se recomienda la evaluación clínica apropiada, incluyendo el uso de la escala visual análoga. Se obtiene analgesia adecuada en 85% de los pacientes con maniobras farmacológicas, 12% con maniobras invasivas (ie, bloqueos). Sólo una minoría de los pacientes fallecen sin control del dolor cuando se usan las herramientas disponibles.

Náuseas y vómito

La emesis asociada a cáncer es un síntoma casi siempre relacionado con el tratamiento con quimioterapia citotóxica. Se clasifica en aguda, retardada y anticipatoria según si ocurre dentro de las primeras 24 horas, 1-7 días y justo antes de la administración del agente emetogénico, respectivamente.

La emesis aguda es el resultado de la estimulación del centro del vómito en el tallo cerebral (protuberancia), así como en terminaciones periféricas en el tracto gastrointestinal alto. No todas las quimioterapias tienen el mismo potencial emetogénico. Las drogas de alto potencial emetogénico son las que causan vómito en prácticamente TODOS los que las reciben si no se utilizan estrategias para mitigarlas. La droga con mayor potencial emetogénico en oncología es el Cisplatino. Algunas combinaciones que incluyen Doxorubicina son de uso muy común en oncología y tienen un potencial emetogénico algo menor, pero sustancial.

Para prevenir las emesis temprana por medicamentos con alto potencial emetogénico se recomienda la administración venosa previa de: Dexametasona (20 mg), un inhibidor de la serotonina como el Ondansetrón (0.15 mg/kg) y un inhibidor de las sustancia P/NK-1 como el Fosaprepitant (150 mg). El control de la emesis temprana alcanza el 90% con esta maniobra. La Olanzapina (oral) es también altamente eficaz para la prevención de la emesis temprana.

Para la emesis retardada, se recomiendan esteroides como Dexametasona oral (o su equivalente) por 3-4 días. El ondansetrón (8 mg vía oral cada 12 horas), metoclopramida (la dosis que se recomienda en los libros es diferente a la usada en las prácticas usuales de 10 mg vía oral cada 4-6 horas) y olanzapina (10 mg cada 12 horas, vía oral) son también utilizados para evitarla, pero su eficacia no ha sido rigurosamente demostrada.

Para evitar la emesis anticipatoria no hay nada mejor que el la PREVENCIÓN agresiva de las emesis tempranas y retardadas. La dexametasona oral y la metoclopramida son los agentes más utilizados para su tratamiento, pero no son de eficacia comprobada en estudios rigurosos.

Si la prevención de la emesis inducida por quimioterapia fue insuficiente, se puede intentar el tratamiento de la misma con hidratación, corrección del desequilibrio

hidroelectrolítico (si aplica), en especial evaluar el potasio y la creatinina, considerar dexametasona 20 mg intravenosa, metoclopramida 1 mg/kg intravenosa y/o ondansetrón 0.15 mg/kg intravenoso. Se puede adicionar benzodiazepinas como lorazepam 1 mg intravenoso. Si el paciente es diabético se debe monitorizar y controlar la glicemia pues la dexametasona puede desencadenar una descompensación diabética.

Derrames

La acumulación de líquidos en la pleura, pericardio y peritoneo ocurre con alguna frecuencia en pacientes con cáncer. Si el tumor responde al tratamiento oncológico, no se requiere de ninguna maniobra adicional. Si el tumor no responde, se debe considerar tratamiento de estas colecciones con intención paliativa. Los derrames pueden contener células tumorales, pero no siempre es así. Sin embargo, si el origen es oncológico, estos derrames son EXUDADOS (razón proteína derrame/suero mayor de 0.5, y LDH derrame/suero mayor de 0.6).

Para derrames pleurales sintomáticos, se recomienda una toracentesis, que se puede repetir cada mes. Si hay reacumulación rápida del derrame (menos de 2 semanas), se recomienda un tubo a tórax que se deja hasta que el fluido aspirado sea menor de 100 mL/día. Posteriormente, se procede a una pleurodesis con doxiciclina (o bleomicina o talco). Si esta maniobra no funciona, y el paciente tiene una razonable expectativa de vida, considerar decorticación quirúrgica.

Para derrames pericárdicos, se recomienda una ventana pericárdica por cirugía de tórax.

Para ascitis, se recomiendan paracentesis repetidas. Si la frecuencia de la paracentesis es muy alta, se puede considerar la inserción de un shunt peritoneo-venoso.

Nutrición

Muchos pacientes con cáncer no ingieren suficientes alimentos para evitar la pérdida de peso. La caquexia asociada al cáncer es la resultante de un círculo vicioso en donde participan sustancias tumorales y del huésped causando catabolismo proteico, intolerancia a la glucosa y lipólisis refractarias a la administración de nutrientes. A lo anterior se suma que muchos pacientes con cáncer avanzado también pierden el apetito.

La evaluación nutricional en pacientes con cáncer avanzado es compleja. Además, no está claro si la intervención nutricional agresiva mejora los desenlaces en estos pacientes. Lo que sí está claro es que los pacientes malnutridos tienen mayor toxicidad y menor eficacia con las quimioterapias que otros pacientes.

Algunos advogan intervención nutricional para pacientes con pérdida no intencional de más del 10% del peso, transferrina menor de 150 mg/dL y albúmina menor de 3.4 g/dL. A menos que haya contraindicación, se prefieren terapias enterales a parenterales. Por años se ha utilizado del acetato de megestrol (Megace) 160 mg vía oral cada día como un agente muy eficaz para incrementar el apetito.

Apoyo psicosocial

Los pacientes en tratamiento por cáncer a menudo sufren de miedo, ansiedad, depresión, cambios en su imagen corporal, pérdida de control sobre el entorno y disfunción sexual. Una vez terminado un tratamiento exitoso, los pacientes tienen que enfrentar secuelas físicas, discriminación laboral y por los seguros, cambio en su autoestima, y otras vulnerabilidades que requieren de ajustes, e intervenciones. Tal vez el temor más grande es el riesgo de que la enfermedad regrese, o síndrome de Damocles. Cuando el tratamiento no es exitoso, se deben enfrentar la fase terminal y la muerte.

Creado en 07.2015.

Diagnóstico Clínico por reconocimiento de patrones en hematología oncológica

Las neoplasias hematológicas son entidades relativamente raras con consecuencias potencialmente funestas que deben ser identificadas por los médicos en ejercicio clínico. Las estrategias de razonamiento clínico que nos permiten llegar a los diferentes diagnóstico pasan desde la generación de hipótesis (backward thinking), reglas heurísticas (forward thinking) y reconocimiento de patrones. El reconocimiento de patrones es el sistema preferido por los expertos por su eficiencia, pero hay que entender que todos los sistemas pueden ser útiles en un momento dado, aún para los expertos (por ejemplo, aún los expertos utilizarán la generación de hipótesis para describir nosologías que no han sido previamente descritas). En cierta manera, la labor de un docente clínico consiste en promover la adquisición de las habilidades necesarias para que el estudiante sea un consumado reconocedor de patrones. Para ello, se necesita que el estudiante sea capaz de obtener una adecuada representación del problema del paciente, formando lo que se llama el “illness script” (IS) del paciente, para poder compararlo y contrastarlo con los IS que tiene en el cerebro de las diferentes enfermedades, buscando con atención los elementos definidores (aquellos característicos de la enfermedad), y los discriminantes (que ayudan a distinguir una enfermedad de la otra). Mientras más refinado es el IS del paciente, y mejor establecido el IS de las enfermedades, más eficiente es el reconocimiento de patrones. Remito al lector a la excelente revisión sobre el tema escrita por Judith Bowen (N Engl J Med 2006;355:2217-25). En este pequeño documento voy a tratar de construir IS básicos para el reconocimiento de enfermedades hematológicas.

Ámbito de las nosologías a identificar

Como dije previamente, hay MUCHAS condiciones hematológicas malignas. No sé exactamente cuántas, pero posiblemente son unas 200. Pero como este es un ejercicio para una introducción en la materia voy a circunscribir el ámbito diagnóstico a las siguientes nosologías: **leucemia linfoide crónica, leucemia linfoide aguda, leucemia linfoide aguda Ph+, , leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, síndrome mielodisplásico, linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes fenotipo B, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin, linfoma del manto, linfoma linfocítico y mieloma múltiple**. En esas 16 nosologías se circunscriben el grueso del ejercicio profesional de hematología oncológica maligna (más del 90% de los diagnósticos comunes).

Método

Vamos a construir IS básicos de cada enfermedad (con los diagnósticos diferenciales más importantes) utilizando un modelo altamente estereotipado que incluye elementos de epidemiología / factores de riesgo, cronología, una representación clínica del síndrome con las características definidoras y discriminantes, 2 entidades de diagnóstico diferencial importantes, y el método diagnóstico. La idea es que esos IS se van refinando a medida que la experiencia y el conocimiento los van nutriendo.

Leucemias

Leucemia Linfoide Crónica (CLL o LLC)

Es la más común de las leucemias, y probablemente la de mejor pronóstico de supervivencia a largo plazo. No ocurre en niños, y rara vez se detecta en menores de 40 años. No tiene factores predisponentes. Tiene un curso de meses (crónico), y se **caracteriza por la acumulación de linfocitos de apariencia normal en la médula ósea y en sangre periférica**. Hay que distinguirla de otras leucemias como leucemias agudas y la leucemia mieloide crónica. En la leucemia linfoide aguda las células tumorales son blastos que son de mayor tamaño, con un núcleo grande, con la coexistencia de anemia y trombocitopenia. En la leucemia mieloide crónica la característica fundamental es un recuento alto de leucocitos pero a expensas de la serie mieloide con presencia de abundantes precursores de la serie en sangre periférica que incluyen metamielocitos, y mielocitos. La anemia y la trombocitopenia son infrecuentes en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica, la esplenomegalia es frecuente y puede ser masiva en la leucemia mieloide crónica. La esplenomegalia masiva es rara en la leucemia linfoide crónica. La anemia y la trombocitopenia en la CLL puede ser de origen inmunológico (anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune). La susceptibilidad a infecciones es también frecuente en CLL pues tienen hipogammaglobulinemia (aunque pueden tener picos monoclonales de inmunoglobulina en electroforesis). **El diagnóstico se establece demostrando la proliferación clonal de linfocitos B en médula ósea o sangre periférica, usualmente con recuentos en sangre periférica mayores de 5000/mm³. La presencia del marcador CD5 por citometría de flujo es crítico para el diagnóstico, y reduce el diagnóstico diferencial en forma considerable a esencialmente la fase leucémica del linfoma del manto.**

Un IS para CLL puede ser: Adulto (usualmente mayor), con linfocitosis crónica, sin citopenias (o con anemia o trombocitopenias autoinmunes), como hallazgo incidental, o hallazgo durante la investigación de procesos infecciosos a repetición.

Leucemia Linfoide Aguda (ALL o LLA) y Leucemia Linfoide Aguda Ph+. También se pueden llamar leucemia linfoblástica

Es la más común de las leucemias en niños (infantes) y adolescentes, pero puede ocurrir a cualquier edad. Tiene un curso clínico de días a semanas (agudo o subagudo), y se **caracteriza por la proliferación de precursores linfoides (blastos) en la médula ósea y en sangre periférica que interfieren con las otras series medulares causando anemia y trombocitopenia**. También puede presentarse como pancitopenia. Como en otras leucemias agudas hay susceptibilidad a infecciones piógenas, anemia y trombocitopenias severas. Se debe distinguir en adolescentes y adultos de la leucemia mieloide aguda y hay que identificar la ALL con cromosoma Philadelphia positiva porque tienen tratamiento distinto. Cuando hay pancitopenia debe distinguirse de anemia megaloblástica y síndrome mielodisplásico. La anemia

megaloblástica puede cursar con pancitopenia pero usualmente tienen una anemia hipoproliferativa, eritrocitos con un volumen corpuscular medio de más de 110 fL, presencia de macro-ovalocitos en sangre periférica, así como neutrófilos polisegmentados y una deshidrogenasa láctica altísima. En la mielodisplasia puede haber elementos sanguíneos con anormalidades, o no. **El diagnóstico se establece encontrando 20%, o más blastos linfoides en la médula ósea. A la médula ósea se le realiza una evaluación morfológica que no es confiable, un inmunofenotipo que establece el linaje, y estudios de citogenética (cariotipo) que permiten la identificación de cromosoma Philadelphia u otras anormalidades que son de importancia pronóstica. En el síndrome mielodisplásico típicamente se encuentra una médula hiper celular, pero la infiltración por blastos es menor de 20%, y se pueden observar displasia de las diferentes series hematopoyéticas, así como la presencia de sideroblastos. La medición de Vitamina B12 y ácido Fólico en sangre periférica nos ratifica el diagnóstico de anemia megaloblástica con pancitopenia, cuando lo es.**

El IS clásico de ALL: niño de 2 años, con cuadro agudo de fiebre y linfocitosis y bicitopenia o pancitopenia.

Leucemia Mieloide Crónica (fase crónica)

No es tan común como otras leucemias en incidencia, pero como su supervivencia ha mejorado en forma espectacular, su prevalencia ha aumentado. Prácticamente nunca ocurre en niños, y en general ocurre en mayores de 40 años. Su curso es de meses (crónico). **Se caracteriza por la acumulación de precursores mieloides en diferentes estadios de maduración en la médula ósea y en sangre periférica, con infiltración de órganos como hígado y bazo.** En el hemograma se observa que anemia y la trombocitopenia son RARAS en la fase crónica; nunca hay leucopenia. En el extendido de sangre periférica se observa la presencia de abundantes precursores de la línea mieloides como promielocitos, mielocitos y metamielocitos dando la apariencia similar a un aspirado medular. Debe ser distinguida de una reacción leucemoide por procesos infecciosos, inflamatorios o por medicamentos (como glucocorticoides). En la reacción leucemoide con frecuencia hay un hemograma previo que fue normal o casi normal en su recuento de leucocitos; hay un proceso agudo que está causando la anormalidad; el recuento de leucocitos no es superior a 50k/mm³; y es transitorio. **El diagnóstico se establece con la demostración de la translocación 9;22 (cromosoma Philadelphia, y lo escribo con Ph porque así lo van a encontrar en la literatura, no porque no sepa que en español Filadelfia es la opción preferida) en la médula ósea o en sangre periférica, demostración del gen de fusión bcr-abl por PCR (polymerase chain reaction).** La presencia de blastos en sangre periférica debe ser analizada cuidadosamente pues no hacen parte del IS de la fase crónica de la CML. Se debe realizar médula ósea para descartar que haya más de 20% de blastos, que la constituiría en una crisis blástica, realizar

estudios adicionales de citogenética (cariotipo) que permita establecer si hay evolución clonal que ensombrece el pronóstico.

Un IS clásico para CML puede ser: Adulto (ie, 55 años) con hallazgo incidental de leucocitosis (con presencia de precursores mieloides), sin citopenias, con esplenomegalia masiva. Otro IS puedes ser Adulto, con cuadro constitucional crónico, progresivo, al que se le encuentra leucocitosis (con presencia de precursores mieloides), sin citopenia y posible hepato-esplenomegalia.

Leucemia mieloide aguda (AML o LMA)

Puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en adultos y ancianos. Su curso es de días y semanas (agudo, subagudo). La historia de haber recibido quimioterapia previamente (usualmente 5 años atrás, o más) o de sufrir de otro proceso hematológico (como mielodisplasia, síndrome mieloproliferativo, etc) es importante pues puede ayudar a caracterizar la nosología. **Se caracteriza por la acumulación de blastos de la serie mieloide en la médula ósea, interfiriendo con las otras líneas hematopoyéticas causando susceptibilidad a infecciones piógenas, anemia y trombocitopenia.** Los blastos mieloides pueden mostrar la presencia de gránulos citoplasmáticos (de allí el nombre, leucemia granulocítica aguda que se le daba anteriormente), presencia de bastones de Auer, pero no nos debemos confiar en la morfología. La inmunotipificación por citometría de flujo es esencial para proceder con el tratamiento. El diagnóstico diferencial es similar al que establecimos con la ALL (ver arriba) e incluye cuando hay PANCITOPENIA el síndrome mielodisplásico y la anemia megaloblástica. Cuando hay leucocitosis el diagnóstico diferencial es la ALL y la leucemia promielocítica aguda. **Para el diagnóstico se requiere de la confirmación de una infiltración de más del 20% de la médula ósea por blastos de linaje mieloide establecidos por inmunohistoquímica (ie, mieloperoxidasa) o por citometría de flujo. Es esencial la realización de estudios de citogenética (ie, cariotipo) porque el pronóstico de la AML depende de los mismos. En especial, debe establecerse si hay Ph+ (translocación 9;22) o la presencia del gen de fusión del bcr-abl pues ello puede indicar una AML Ph+ *de novo* o la evolución a una crisis blástica de una CML. La presencia de Ph+ (o bcr-abl) en una AML es indicativo de un pronóstico grave, y tiene implicaciones importantes para el tratamiento.** Es absolutamente CRÍTICO descartar en forma temprana la leucemia promielocítica aguda (APL) pues el pronóstico varía en forma dramática si el tratamiento instaurado es el apropiado, o no. La APL es una variedad de AML que tiene todos los elementos diagnósticos del AML, pero se caracteriza por la presencia de coagulopatía severa que causa sangrado y trombosis. Las células que se acumulan son promielocitos que frecuentemente tienen MUCHO gránulos, y bastones de Auer. El sangrado intracraneano o gastrointestinal masivo puede ser la presentación de APL, y su manejo apropiado con agentes diferenciadores en forma temprana debe ser instaurado. Si así se hace, la APL es la más curable de las AML.

Un IS clásico de AML: Adulto con cuadro de fiebre aguda/subaguda, leucocitosis (con blastos circulantes) y bicitopenia. Otro IS clásico de AML: Adulto, con presentación aguda / subaguda, de (alguno o varios) fatiga / petequias /equimosis / palidez, y pancitopenia.

Leucemia promielocítica aguda (APL)

Constituye una minoría de las AML, pero no se nos puede pasar porque si se instaura el tratamiento apropiado pasa de una mortalidad del 100% a una mortalidad del 10%, o menos. TODAS las consideraciones de AML aplican para la APL, pero se debe sospechar APL cuando hay sangrado desproporcionado, trombosis o la coexistencia de ambas en un pacientes con AML. Los estudios de coagulación como PT, PTT, y fibrinógeno muestran una coagulopatía de consumo. Al extendido de sangre periférica se puede observar pancitopenia, leucocitosis con la presencia prominente de promielocitos con bicitopenia. El diagnóstico es igual al de la AML demostrando más de 20% de blastos en médula ósea. En la mayoría de las veces las células neoplásicas tienen abundantes gránulos citoplásmáticos característicos de los promielocitos; pero hay que se cautelosos pues existe la variedad hipogranular de la APL en donde los gránulos no se observan con facilidad. **Se corrobora el diagnóstico con la documentación de la translocación 15;17 o la documentación de RAR-APL por FISH (Fluorescent in-situ hibridization).** Cuando hay sospecha diagnóstica, bien vale la pena instaurar terapia con ATRA mientras se confirma. Esta maniobra puede ser salvadora.

Un IS clásico de APL: Adulto con cuadro agudo de sangrado gastrointestinal masivo, pancitopenia severa, y coagulopatía. Otro IS clásico de APL: Adulto con cuadro hiperagudo (horas) de apoplejía, leucocitosis, bicitopenia y coagulopatía.

Comentarios finales sobre leucemias

Para el lector que me ha seguido hasta ahora pueden ya ser aparentes algunas generalizaciones apropiadas sobre las leucemias crónicas, que voy a resumir a continuación.

1. En las leucemias crónicas los elementos neoplásicos se parecen a las células normales, o a las células en proceso de diferenciación normal.
2. La presentación de las leucemias crónicas puede ser insidiosa (meses), o ser incluso un hallazgo incidental.
3. En las leucemias crónicas NUNCA hay leucopenia
4. En las leucemias crónicas casi nunca hay otras citopenias.
5. En las leucemias crónicas puede haber megalias (especialmente la esplenomegalia de la leucemia mieloide crónica).
6. En las leucemias crónicas NUNCA hay blastos de más de 20% en la médula ósea.

7. El CD5 y el Cromosoma Philadelphia (o el gen de fusión bcr-abl) son los pilares de la confirmación de CLL y CML, respectivamente.

Sobre las leucemias agudas podemos decir:

1. Las leucemias agudas requieren de la demostración de la infiltración por blastos de más del 20% en la médula ósea.
2. Tienen una presentación típicamente de días a semanas (aguda / subaguda)
3. La fiebre es frecuente y es funcionalmente idéntica a una neutropenia febril
4. Casi siempre cursan con anemia y trombocitopenia.
5. Pueden cursar con pancitopenia, que fuerza a descartar otras entidades como síndrome mielodisplásico o anemia megaloblástica.
6. La morfología orienta el diagnóstico, pero se requiere del inmunofenotipo para iniciar el tratamiento.
7. Es también esencial descartar el cromosoma Philadelphia tanto en AML como en ALL.
8. La presencia de coagulopatía severa con AML debe hacernos sospechar APL (que no se nos puede pasar).

Linfomas

Consideraciones preliminares

Entramos ahora, mis queridos alumnos, a una de las áreas más temidas de la medicina: los linfomas. Yo diría que el temor es INFUNDADO para nosotros ya que se basa en que hay MUCHOS tipos de linfomas y eso nos anonada. Digo que es infundado porque el diagnóstico definitivo de cada uno de los linfomas nos lo da la PATOLOGÍA (y otros estudios sobre el espécimen patológico) y esencialmente NUNCA tenemos que tomar decisiones terapéuticas sin el diagnóstico patológico claro. Creo que quien debe sentirse anonadado es el patólogo que tiene que podarnos proceder con el tratamiento. Es por esto que los IS de los linfomas van a ser un poco más generales que los de las leucemias. Pero antes de iniciar, hablemos un poco de los significados de las palabras. Como ustedes ya seguramente infirieron, la palabra leucemia viene de griego *leukos* (blanco) y *hemos* (sangre): sangre blanca, que era lo que se observaba en el pasado con leucocitosis extrema (antes de que el paciente falleciera). La palabra linfoma tiene también un significado basado en el griego en donde el sufijo *oma* se refiere a tumor, y el prefijo *linf* significa del tejido linfoide. Es así como los linfomas son neoplasias de los tejidos linfoides. Pero, esperen un momento, acaso algunas de las leucemias que acabamos de ver no son LINFOIDES? Pues sí, lo son. Entonces, cuál es el CRITERIO DE DEMARCACIÓN que separan las leucemias linfoides de los linfomas?. Y aquí les tengo que explicar que el criterio de demarcación es un tanto arbitrario. Se considera linfoma cuando una célula linfoide forma masas en los ganglios y otras partes del cuerpo; y se considera leucemia cuando esa MISMA célula linfoide infiltra la médula ósea y produce leucocitosis en el hemograma. Qué pasa cuando se producen AMBOS?

Habr  quien piense que es una leucemia con fase tumoral, pero la mayoría consideramos que se trata de una forma muy avanzada de linfoma – estadio IV – que ya está en fase leuc mia. En cualquier caso, la distincion es semántica porque el significado clínico es el mismo de una forma u otra. Para ilustrar mi punto quiero decirles que el linfoma linfocítico es causado por la misma tipo de célula que da origen a la leucemia linfoide crónica, y que el linfoma linfoblástico es causado por el mismo tipo de célula que causa la leucemia linfoide aguda. De hecho, las estrategias de tratamiento son esencialmente IDÉNTICOS para cada par. Es decir, el tratamiento del CLL es idéntico al del Linfoma linfocítico, y el tratamiento de la LLA es idéntico al del linfoma linfoblástico.

Ser o no ser Hodgkin

La historia es puerca. En linfomas s  que lo fue. Resulta que el primer linfoma en ser descrito por all  en el siglo XIX **NO** es, y repito, **NO** es el más común. Ese linfoma fue descrito por Thomas **Hodgkin** y tenía como característica que su célula tumoral es muy t pica: **es una célula grande, con núcleo grande con dos nucléolos prominentes**. Esa célula se conoce como la célula de **Reed-Sternberg o RS** para nosotros de aquí en adelante (incidentalmente, detrás de la historia de la célula RS hay todo un drama con abuso de poder, sexismo, opresión, etc... que no tengo tiempo de chismosear). Armados con la célula RS y la descripción de Hodgkin se definió como Enfermedad de Hodgkin a todos los linfomas en los que se observaba las células RS. Qued  pues el espinoso punto de cómo llamar a los otros (que constituían el 80% de los linfomas, *mind you*). A estos se les dio el poco creativo nombre de Linfomas No Hodgkin. Cuando ustedes eran unos bebés se logró establecer que la célula RS no es más que la célula tumoral de la Enfermedad Hodgkin y que es un linfocito B. En ese momento se cambi  el nombre de Enfermedad de Hodgkin a Linfoma de Hodgkin. Todo esto es muy tedioso, ya lo sé. Pero sin esta explicación la cosa se pone definitivamente HORRIBLE. Las siglas internacionales para el Linfoma de Hodgkin son HD (por Hodgkin's disease) y NHL para el linfoma no Hodgkin.

Hacia un illness script de los linfomas

Como ya mencionamos, los linfomas son tumores malignos del tejido linfoide. El  rgano linfoide está distribuido por todo el cuerpo e incluye todos los ganglios linfáticos, el tejido linfoide asociado a las mucosas, el timo y – hasta cierto punto – el hígado, médula ósea y el bazo. Para efectos prácticos, vamos a considerar sólo órgano linfoide los ganglios linfáticos. A los demás los vamos a tratar con deferencia. Dicho de otra manera, si una persona presenta con un linfoma que afecta los ganglios del lado derecho del cuello, sólo está un poco menos enferma que quien presente ganglios linfáticos tumorales en **AMBOS** lados del cuello, que a su vez sólo está levemente más enferma que quien tenga compromiso ganglionar axilar, y así sucesivamente con mediastino, retroperitoneales, ilíacos, obturatrias, o inguinales. Quien tiene compromiso de **TODOS** los anteriores tiene tan sólo un estadio III. Quien tiene compromiso de cadenas ganglionares sólo por encima del diafragma tiene estadio II.

Quien tiene compromiso ganglionar sólo por debajo del diafragma tiene estadio II. Quien sólo tiene compromiso de un sitio ganglionar, por ejemplo la axila derecha, tiene un estadio I. Esa clasificación por estadio es muy importante en HD, y menos importante en NHL. Y es que en los linfomas de Hodgkin tiende a haber un compromiso de sitios linfoides aledaños, sin grandes saltos. En los linfomas de Hodgkin frecuentemente hay compromiso cervical, axilar y mediastinal. Pero no es común el compromiso cervical e inguinal, sin compromiso intermedio. En el linfoma de Hodgkin es frecuente el compromiso del bazo (de hecho, el IS descrito por Hodgkin era de linfadenopatía, esplenomegalia y muerte). El compromiso del bazo tiene una categoría especial en la estadificación, adicionándole S (por Spleen) al estadio. Por ejemplo, el compromiso infradiaphragmático exclusivo con compromiso esplénico se denominaría estadio IIS. Otra consideración importante tiene que ver con que muchos de los linfomas se diagnostican cuando hay mucha enfermedad en el individuo. Con frecuencia esa carga tumoral causa síntomas constitucionales prominentes como: pérdida de peso (más de 10% en 6 meses o menos, no intencional), sudoración nocturna y fiebre (vespertina, usualmente). La presencia de 2 o más de estos síntomas constitucionales es un indicador de una enfermedad más severa, y se castiga con un B en la estadificación. Por ejemplo, ese mismo paciente con estadio IIS, si tiene síntomas B se caracterizaría como IIBS. Quienes no tienen síntomas B, se les agrega el sufijo A. De igual forma, cuando existe una masa gigante que domina el cuadro hay que modificar la estrategia de tratamiento para consolidarlo allí. Es por eso que se le agrega la palabra BULKY (voluminoso) a la estadificación de los linfomas cuando hay alguna lesión de más de 10 cm de diámetro, o cuando la masa mediastinal ocupa más de 1/3 del diámetro de una radiografía de tórax PA. Finalmente, denominamos estadio IV cuando hay compromiso importante de órganos extralinfoides como la médula ósea, el hígado, pulmón, cerebro, hueso, etc. La clasificación por etapas que acabo de explicar es la creada hace muchos años en Ann-Arbor, y es fundamental para el diseño del tratamiento de la enfermedad.

Historia natural de los linfomas

Desde hace mucho tiempo se sabe que los diferentes tipos de linfomas tienen historias naturales muy distintas, que van desde una enfermedad indolente que se demora décadas en causar la muerte, en un extremo. En el otro extremo están los linfomas muy agresivos que se duplican en 24 horas y matan al paciente en un fin de semana. Por allá en los 80's se trató de incorporar este concepto en la clasificación de los linfomas con lo que en ese entonces se denominó la Working-Formulation. Según la WF los linfomas no Hodgkin se clasificaban en de BAJO GRADO, GRADO INTERMEDIO (o agresivos), y de ALTO GRADO (o muy agresivos). La paradoja era que los linfomas de bajo grado exhibían una supervivencia prolongada, pero no eran curables. En tanto que los linfomas agresivos y muy agresivos eran altísimamente letales sin tratamiento pero eran en los que se obtenía cura con quimioterapia. Si bien, el linfoma de Hodgkin no fue incluido en la WF (en ese entonces no se sabía si la enfermedad de Hodgkin era realmente un linfoma), se podría incluir sin problemas en el grupo de linfomas de

grado intermedio (agresivo), letal sin tratamiento pero altamente curable con tratamiento. Los linfomas de alto grado (los muy agresivos) tenían una propensión a invadir santuarios como testículo y el sistema nervioso central que no eran frecuentemente comprometidos por otros linfomas. Como modelo conceptual el WF era muy agradable. El problema es que es INSUFICIENTE. Existen muchos linfomas que no se acomodan a la WF. El caso más clásico es el linfoma del manto que tiene todos los elementos de incurabilidad de los linfomas indolentes, con toda la mortalidad de un linfoma agresivo.

Tratamiento de los linfomas

Y ustedes se preguntan, por qué hablo de tratamiento antes de hablar de las diferentes nosologías (algo que podemos solucionar con un pequeño Copy & Paste)? Elijo darlos los elementos esenciales de tratamiento aquí porque son relativamente simples, y serán ratificados en la descripción de los linfomas.

Tratamiento de linfomas indolentes, no activos

En general, los linfomas indolentes no se curan con el tratamiento. El tratamiento tiene por lo tanto un fin paliativo. Como pueden permanecer silenciosos por años, se recomienda iniciar tratamiento cuando el o la paciente lo necesita por alguna razón: enfermedad sintomática, inminencia de complicación por masa, anemia por tumor, trombocitopenia por tumor, complicaciones inmunológicas. La mayoría de estos linfomas son de linfocitos B que exhiben CD20 en la membrana celular. El tratamiento incluye quimioterapia combinado con Rituximab (un anticuerpo anti CD20) por unos 8 meses, seguido por mantenimiento con Rituximab cada 2-3 meses por 2 años.

Tratamiento de linfomas agresivos

En este grupo de linfomas el tratamiento debe ser instaurado inmediatamente se establece el diagnóstico pues el pronóstico varía sustancialmente cuando la enfermedad está muy avanzada. En general, se tratan con quimioterapia por 3-4 meses, y se evalúa la respuesta. Si hay desaparición de la enfermedad se tratan con otros 2 meses de quimioterapia. Si hay disminución de la enfermedad pero no hay desaparición de la enfermedad luego de los 3-4 meses iniciales, se administran otros 2 meses de quimioterapia. Si hay desaparición de la enfermedad luego de estos 5-6 meses de tratamiento, se consolida con otros 2 meses. En caso de que no una disminución sustancial de la enfermedad con el tratamiento inicial de 3-4 meses, o que no haya desaparición completa de la enfermedad a los 5-6 meses, se debe considerar quimioterapia de rescate con otros agentes, seguido por quimioterapia de altas dosis con rescate de células madres hematopoyéticas (trasplante de médula ósea autólogo). Cuando hay enfermedad voluminosa, se debe consolidar con radioterapia en los sitios donde estaba al terminar con el tratamiento con quimioterapia. Si la neoplasia es CD20+ (excepto en linfomas de Hodgkin), se le adiciona Rituximab al esquema de quimioterapia. La evaluación final de la respuesta se establece 6-8 semanas después de terminado el tratamiento con un PET-CT. Si este es positivo, se debe considerar el

inicio de quimioterapia de rescate, seguido por autotrasplante de médula ósea. Los esquemas de quimioterapia más utilizados son CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) para linfomas no Hodgkin, y ABVD (Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina) para los linfomas de Hodgkin.

Tratamiento para linfomas muy agresivos

Estas neoplasias se tratan con esquemas de quimioterapia intensiva similares a los utilizados en leucemia linfocítica aguda. Es importante administrar tratamiento profiláctico al sistema nervioso central pues este es el sitio de recaída frecuente en estos pacientes. El esquema que yo utilizo es HiperCVAD alternando con Alta dosis de metotrexate / Citarabina. Si la neoplasia es CD20 positiva, como ocurre con los linfomas tipo Burkitt, se debe administrar Rituximab junto con la quimioterapia. Si la neoplasia es Ph+ (ver arriba), debe recibir también terapia con inhibidores de tirosina kinasa como imatinib, junto con la quimioterapia. Después de la inducción con 8 ciclos de quimioterapia (que dura entre 5 y 8 meses, usualmente), se procede a quimioterapia de mantenimiento mensual por 2-3 años. No se debe infravalorar la importancia de la terapia anti-retroviral en los pacientes VIH+. Yo también consolido con radioterapia los sitios voluminosos, pero esto está menos bien establecido en este tipo de linfomas.

Tratamiento del linfoma del manto

Acabamos de ver cómo el linfoma del manto es el niño malo de la hemato-oncología. Su tratamiento depende mucho de quién lo sufre. Se trata como un linfoma indolente con quimioterapia + Rituximab (el linfoma del manto es CD20+) por 6-8 meses, seguido por mantenimiento con Rituximab si es una persona mayor (65-70 años) que no puede tolerar los rigores de un tratamiento como el HiperCVAD con Rituximab, seguido por autotrasplante, que sería el esquema favorito.

Tipos comunes de linfomas

Cada célula linfocítica puede dar origen a uno o varios tipos de linfoma. Por ejemplo, los precursores linfocíticos B pueden dar origen a linfomas (o leucemias) linfoblásticas B. Los precursores linfocíticos T pueden, a su vez, dar origen a linfomas (o leucemias) de células T. Las células del centro germinal pueden dar origen a linfomas difusos de células grandes, linfoma folicular, entre otros. Hay linfomas No Hodgkin de células T Alk+ o Alk-. Los linfomas cutáneos pueden ser de células T o B. Los linfomas linfocíticos pueden exhibir hipermutación del gen de la inmunoglobulina pesada, o no. Cada uno de estas variedades tienen implicaciones pronóstica y terapéuticas. Es más, linfomas de idéntica apariencia pueden tener biología totalmente distinta, como por ejemplo algunos linfomas que parecen linfocíticos son en realidad linfomas del manto que tienen translocación del cromosoma 11;14 que activa constitutivamente el gen de ciclina D1 y le confiere un pronóstico muy grave. Espero haberlos confundido lo suficiente con este párrafo, esa era la idea. La idea es que hay MUCHÍSIMOS tipos de linfoma, lo que nos lanzaría a dedicarnos los siguientes 6 meses a su estudio detallado.

Otra alternativa es elegir los más comunes, y olvidarnos del resto por ahora (o esperar que el hematopatólogo nos fuerce a recordarlos). Como siempre he creído que lo mejor es ser enemigo de lo bueno, vamos a adoptar esta estrategia facilista (*not quite!*).

En orden de frecuencia los linfomas más comunes (en mi práctica) son: Difuso de células grandes fenotipo B (DLBCL), Linfoma folicular (FL), Linfoma Linfocítico, Linfoma de Hodgkin (HD), Linfoma de Burkitt (BL), otros linfomas linfoblásticos, linfoma tipo MALT, linfoma primario del sistema nervioso central y linfoma del manto.

Voy a concentrarme en el linfoma difuso de células grandes fenotipo B, seguido por el linfoma de Hodgkin que se parecen bastante. Luego voy a hablar del linfoma de Burkitt que es un problema particularmente importante entre nosotros pues hay alta coexistencia de esta neoplasia con la infección por VIH (también es frecuente el DLBCL, HD y el linfoma primario del SNC en pacientes con infección por VIH). Además, la separación entre BL y el DLBCL es esencial pues el tratamiento es muy distinto, con impacto grande en el pronóstico si se instaura el tratamiento inapropiado. Posteriormente, voy a hablar unas cuantas palabras sobre linfoma folicular y linfoma del manto. Dejaré otras nosologías para otros cursos.

Linfoma difuso de células grandes (DLBCL)

Es posiblemente el linfoma más común. Ocurre en adolescentes y adultos, pero es más común en mayores de 55 años de edad. Es relativamente frecuente en pacientes con infección por VIH. Tiene una instauración subaguda de semanas (o pocos meses). Se caracteriza por adenopatías en uno o varios grupos ganglionares. La presencia de neoplasia en la amígdala, estómago, ileon y sistema nervioso central es más común que en la enfermedad de Hodgkin. Un patrón de adenopatías que afectan regiones ganglionares no contiguas es más común en linfoma difuso de células grandes que en enfermedad de Hodgkin. Puede haber síntomas B, y enfermedad voluminosa. El diagnóstico se establece por patología en la que se observa una proliferación neoplásica difusa (sin formación de folículos) de células grandes que se identifican como de estirpe B por la presencia de CD20+. Como en otros linfomas. El diagnóstico de DLBCL debe iniciar un proceso de estadificación con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis; aspirado y biopsia de médula ósea, medición de la LDH (para valoración pronóstica), VIH, ecocardiografía (pues la doxorubicina que es necesaria para el tratamiento es cardiotóxica).

Linfoma de Hodgkin (HD)

Casi tan común como el DLBCL. Tiene una presentación bimodal con alta frecuencia en la adolescencia y con un nuevo pico de alta frecuencia en mayores de 55 años. Tiene una instauración clínica subaguda/crónica de semanas a meses. Se caracteriza por el compromiso de uno o más grupos ganglionares que tiende a seguir un patrón de diseminación a grupos ganglionares contiguos. No afecta el círculo de Waldeyer, no

afecta el sistema nervioso central, y no ocurre en órganos gastrointestinales con frecuencia apreciable. El compromiso esplénico es común, así como lo es la presencia de síntomas B. El compromiso voluminoso mediastinal, cervical o axilar es frecuente (particularmente en adolescentes con la variedad de esclerosis nodular). El diagnóstico de HD se basa en la demostración de las células tumorales RS que usualmente están rodeadas de muchas células estromales reactivas no neoplásicas. Las células RS son CD30+ y CD15+, en su gran mayoría. Pueden ser CD20+ (sin implicaciones para el tratamiento pues no se recomienda Rituximab). El diagnóstico de HD debe iniciar un proceso de estadificación con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis; aspirado y biopsia de médula ósea, un hemograma con recuento de neutrófilos y linfocitos (para valoración pronóstica), albúmina (para valoración pronóstica), VIH (es menos común que haya la coexistencia de VIH y HD, pero se observa ocasionalmente), ecocardiografía (pues la doxorubicina que es necesaria para el tratamiento es cardiotoxica).

Linfoma de Burkitt (BL)

Si bien no es tan común como el DLBCL, el BL puede confundirse con este. Es común en adolescentes y adultos jóvenes. Es extraordinariamente común en pacientes con infección por VIH. Tiene una instauración aguda / subaguda (días a semanas), con crecimiento ganglionar localizado pero de una velocidad de progresión alarmante, con compromiso del cervical o de región retroperitoneal. El compromiso extranodal puede dominar el curso de la enfermedad con compromiso del sistema nervioso central como sitio frecuente de afectación. La patología muestra un compromiso difuso de células linfoides, con una altísima tasa de mitosis y muerte celular por necrosis que le da la apariencia de cielo estrellado. También entra en el síndrome de las neoplasias de células pequeñas y azules. El inmunofenotipo puede mostrar características parecidas al DLBCL (no voy a entrar en detalles pues es innecesariamente técnico para lo que necesitamos en este documento), incluido que son CD20+. Se debe proceder los estudios de extensión, LDH, ecocardiografía, VIH; así como el inicio rápido de tratamiento pues es una enfermedad que puede tener un curso fulminante.

Ustedes se preguntarán por qué el BL está en el diagnóstico diferencial del Linfoma difuso de células GRANDES y en el de neoplasia de células PEQUEÑAS y azules, a la vez. Pueden exigir que se les aclare si las células del BL son pequeñas o grandes, de una vez por todas! Se puede responder como lo hizo un economista famoso cuando se le preguntó cómo estaba su esposa? A lo que él respondió, comparada con QUIÉN? Resulta que los linfocitos del BL son mucho más pequeños que las células tumorales de otras neoplasias, particularmente los carcinomas; pero pueden ser de un tamaño un poco mayor que el de los linfocitos normales. Ven?

El BL se asocia a una translocación que unen al oncogen Myc con alguno de los genes de inmunoglobulina que está constitutivamente activados en los linfocitos B. El más común es t(8;14). El Myc es un factor de transcripción que causa proliferación celular actuando sobre más de 1000 genes diana en el DNA.

Linfoma folicular (FL)

Es casi tan común como el DLBCL o el HD. Es una enfermedad que puede ocurrir en cualquier momento desde la adolescencia. Sin embargo, tiende a ser una enfermedad de adultos. Su curso es típicamente indolente, de varios meses, con la instauración de una (o más) adenopatías de crecimiento progresivo (o con episodios de relativa remisión, con exacerbación). Los síntomas B son raros, excepto en las variedades más agresivas (denominados linfomas foliculares grado III que se tratan exactamente igual a los DLBCL, con idénticos resultados clínicos). El diagnóstico se confirma con una biopsia resectiva que muestra que el ganglio está remplazado por células neoplásicas que adoptan una disposición arquitectural que se parece en algo a los folículos linfoides. El porcentaje de células grandes encontrado en la biopsia sirve para subclasificarlo en Grado I, II o III. Como ya vimos, los grado III se manejan como DLBCL, y los demás se manejan como linfomas indolentes (ver arriba). Todos estos linfomas son CD20+, pero en Colombia no le autorizan el tratamiento con Rituximab si no hay una prueba de inmunohistoquímica que lo ratifique. Los linfomas foliculares se caracterizan por translocaciones que unen el gen *bcl2* a alguno de los genes de la inmunoglobulina. El más común es t(14;18). La sobre-expresión de *bcl2* que es una molécula antiapoptótica es fundamental para la fisiopatología de la enfermedad que consiste en la acumulación de células tumorales que NO entran en apoptosis.

Linfoma del manto (MCL)

Tan exhausto/a como yo? Ya casi terminamos. El linfoma del manto es una enfermedad que desafía las clasificaciones. Por un lado, a menudo se parece al linfoma linfocítico (que la versión linfoma de la leucemia linfocítica crónica) con la presencia de marcadores B como CD20+, así como el marcador aberrante de células T que caracteriza esta neoplasia la CLL y el linfoma linfocítico, el CD5. Por otro lado, su inmunofenotipo muestra que la célula de origen es homóloga a la que se ubica en la región del manto de los ganglios linfáticos. Finalmente, la refractariedad al tratamiento o la recaída temprana con la muerte son muy comunes. Es una enfermedad pacientes adultos (mayores de 40 años, con predominio de los mayores de 60 años), no tiene factores de riesgo discernibles. Su curso puede ser muy variable, pero tiende a ser crónico (meses) con adenopatías en uno o más sitios ganglionares, con disposición discontinua. Puede tener compromiso de médula ósea, y dar origen a una leucemia del manto. No tiende a afectar el sistema nervioso central, ni el círculo de Waldeyer. El diagnóstico se establece por biopsia que muestra el inmunofenotipo característico, así como la sobre-expresión de Ciclina D1. El linfoma del manto se caracteriza por la translocación 11;14 que yuxtapone el oncogén Ciclina D1 con el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina que está constitutivamente activado en linfocitos B. El tratamiento en pacientes jóvenes que lo pueden tolerar es la combinación de Rituximab + HiperCVAD por 8 ciclos (5-8 meses), seguido por consolidación con quimioterapia de altas dosis con rescate de células madres hematopoyéticas. En pacientes que no pueden tolerar este tratamiento, se recomienda

CHOP + Rituximab por 8 ciclos, seguido por mantenimiento con Rituximab por 2-3 años.

Diagnóstico diferencial de linfomas

Ya vimos mucho sobre linfomas. Vimos que hay varios tipos. Tratamos de comparar y contrastar diferentes tipos de linfomas, entre sí. Pero, CUÁNDO debemos sospechar que es un linfoma? Qué otras nosologías nos pueden dar origen a la duda diagnóstica?

Muchos son los diagnósticos diferenciales de linfomas. Pero hay 4 que son recurrentes en mi práctica diaria: Mononucleosis infecciosa, otras linfadenopatías infecciosas como CMV, Toxoplasmosis, VIH; pseudolinfoma (síndrome de Castleman, síndrome hemofagocítico, Kikuchi, Mikulicz, etc) y linfadenopatía reactiva. No siempre es fácil establecer el diagnóstico diferencial, al principio. Mi enfoque es que si un linfadenopatía dura menos de 6 semanas, no amerita investigación patológica – a menos que su crecimiento sea tan sustancial que no permita inferir su regresión en las semanas que sigue como ocurre como BL). Usualmente le ordeno tests para descartar EBV, CMV, Toxoplasmosis, HCV (IgM, *please!*), o VIH (en circunstancias apropiadas). En caso de EBV, CMV, y Toxoplasmosis el tratamiento es un palmadita en la espalda con o sin acetaminofén. Maniobras apropiadas se requieren si es HCV o VIH, que se salen de mi ámbito. Si la adenopatía persiste por 6 semanas, y no se logra establecer ninguna de estos procesos infecciosos, se recomienda hacer una biopsia resectiva del ganglio más grande, y el menos inguinal posible (obviamente, si el único ganglio grande es inguinal, toco diagnosticar el linfogranuloma por biopsia!). Los pseudolinfomas y las linfadenopatías reactivas pueden tendernos trampas que nos fuerzan a realizar más de una biopsia en algunos pacientes infortunados. El peligro de realizar varias biopsias es menor que el peligro de NO diagnosticar el linfoma. Los BACAF no nos ayudan pues no nos muestran la arquitectura ganglionar que es necesaria (espero que eso sea claro ya para todos) para el diagnóstico apropiado de linfoma.

Mieloma múltiple (MM)

Finalizamos este *Tour de Force* con el mieloma múltiple. Desde la perspectiva de su frecuencia el MM es bastante frecuente pues constituye el 1% de los cánceres, en la población general. El mieloma es una neoplasia de células plasmáticas que tiene varias características clínicas interesantes. No ocurre en niños. Es una enfermedad de adultos. Puede ocurrir en gente tan joven como 30 años, pero la mayoría de los pacientes tienen más de 65 años al diagnosticarse. Tiene un curso indolente, crónico, de meses. Se caracteriza por un compromiso óseo MUY prominente. De hecho, en el diagnóstico diferencial de fracturas patológicas se debe incluir siempre el mieloma múltiple (junto con la osteoporosis), así como el cáncer de próstata. Además del compromiso óseo el mieloma múltiple se caracteriza por lesión de órgano blanco que se resumen por el acrónimo CRAB: hiperCalcemia, disfunción Renal, Anemia y la enfermedad ósea (Bone, en inglés). La inmensa mayoría de los MM son secretores, lo que significa que producen inmunoglobulinas (todas del mismo tipo, pues es una

enfermedad clonal como todos los cánceres). La producción de inmunoglobulina por las células del mieloma se puede explotar realizando una electroforesis e inmunolectroforesis de proteínas de plasma y orina. Allí se observa el característico pico monoclonal M. El diagnóstico de mieloma múltiple depende de la demostración de infiltración plasmocítica de la médula ósea (o de un tumor extramedular), con la presencia de evidencia de lesión en órgano blanco (CRAB). El diagnóstico diferencial puede incluir carcinoma de próstata en hombres, osteoporosis (en hombres o mujeres) y el MGUS (monoclona gammopathy de significancia incierta). Dejo a ustedes como tarea la realización de IS del mieloma y como se contrasta y compara con sus diagnósticos diferenciales.

Versión 1.0 - Finalizado 31.03.2013. Pequeñas modificaciones 31.01.2016

Round 2 - Radioterapia

El siguiente gran avance en la lucha contra el cáncer fue la radiación ionizante. Descubierta por Mme Curie en la última década del Siglo XIX, los rayos X, entre otros, causan ruptura del ADN, evitando que las células se reproduzcan. Se construyeron aparatos capaces de administrar dosis biológicamente activas a los sitios donde había cáncer. Estos equipos de radioterapia permitieron el tratamiento de tumores que por su ubicación o extensión no podían ser extirpados. Las mujeres con cáncer del cuello uterino que ya se había extendido más allá del mismo pudieron tener una esperanza de control de su enfermedad a mediano plazo. Algunas con control a largo plazo. Pero sólo las pacientes con enfermedad muy localizada sobrevivían a largo plazo. En general, la mitad de las mujeres con cáncer del cuello localmente avanzado (como se les denomina a esas pacientes que tienen enfermedad que se sale del cuello propiamente dicho y que no se pueden operar) fallecen a pesar de la radioterapia. Algunos pacientes con cáncer linfático, para los que la cirugía no es eficaz, obtuvieron control temporal de su enfermedad con la radioterapia. Pero, de nuevo, la naturaleza sistémica del cáncer es evidente cuando sólo aquellos con enfermedad muy confinada se curan. Los demás, recaen y morían. Con la cirugía y la radioterapia, conocidas como terapias locorregionales, se curan aproximadamente 4 de cada 10 cánceres. Algunos cánceres como los de la sangre no se benefician en absoluto de estas maniobras. Las células leucémicas se albergan en el centro de todos los huesos del individuo. No se pueden extirpar.

Round 3 - Quimioterapia citotóxica

Si el cáncer es una enfermedad sistémica, qué podemos hacer para tratar todo el cuerpo? El gas mostaza, una arma química utilizada durante la primera Guerra Mundial, sirvió como modelo para el desarrollo de medicamentos citotóxicos, es decir, medicamentos que intoxican las células. Muchos habitantes de Barí fallecieron como resultado de la exposición a gas mostaza que en forma accidental se derramó en su costa. Antes de fallecer, se observó que dejaban de producir células de la sangre y que los ganglios linfáticos prácticamente desaparecían. Otros descubrieron que ciertos compuestos interferían con la formación de productos importantes para el funcionamiento celular. Se inició la era de la quimioterapia citotóxica. Se trataba de terapia sistémica, pues una vez ingerida o administrada, se distribuía por todo el cuerpo. Entre 1957 y 1977 se descubrieron muchos de los agentes de quimioterapia que todavía están en uso en oncología: melfalán, ciclofosfamida, cisplatino, doxorubicina, metotrexate, vincristina, etc. Nombres tal vez raros para ustedes, pero viejos amigos nuestros en los oncólogos.

En forma gradual, se apreció la posibilidad de combinar varios de esos agentes para tratar de erradicar todas las células tumorales sin darles la oportunidad de adquirir resistencia. La estrategia consistía en administrar venenos que funcionaran de manera distinta, y complementaria, para que aquellas células tumorales que no moría con la

droga 1, lo hicieran como resultado de la exposición simultánea de la droga 2, o 3, o 4.. Nació así la quimioterapia de combinación o poliquimioterapia. Surgieron los primeros éxitos espectaculares: una proporción importante de niños con leucemias, niños y adultos con cánceres linfáticos y adultos con cáncer de testículo altamente diseminados empezaron a ser curados con esos esquemas de poliquimioterapia. Sin embargo, los tumores que se habían “conquistado” con la terapia sistémica eran comparativamente infrecuentes. Los tumores más comunes como cáncer de mama, próstata, colon o pulmón obtenían respuestas más modestas con estas quimioterapias. En estas enfermedades más comunes estudios cuidadosamente realizados por décadas, han demostrado en forma consistente que si se administra quimioterapia citotóxica inmediatamente después de la cirugía se aumenta la supervivencia de los pacientes. La magnitud del beneficio es sustancial. Por ejemplo, si tomamos pacientes con cáncer de mama que son operables, la adición de quimioterapia incrementa la curación en aproximadamente 20%. Si consideramos que hay más de un millón de casos de cáncer de mama por año en el Mundo, podemos apreciar cómo muchas mujeres están vivas por recibir estos tratamientos. Algo similar ocurre con cáncer de colon y pulmón.

Round 4 - Terapia dirigida

Además de la quimioterapia, se diseñaron otros tratamientos sistémicos que explotaban algunas propiedades de algunos tumores. La mayoría de los cánceres de mama y próstata exhiben receptores para las hormonas femeninas y masculinas, respectivamente. Desde hace mucho tiempo se reconoció que estas hormonas funcionan como factores de crecimiento tumoral. La consecuencia lógica de esta observación es el diseño de medicamentos antihormonales para el tratamiento de varios tipos de cáncer (64). Muchas mujeres con cáncer de mama se benefician con la adición de tamoxifén, un agente que antagoniza las hormonas sexuales femeninas. Lo propio sucede con agentes contra las hormonas masculinas en cáncer de próstata.

La hormonoterapia, como se le conoce, es un ejemplo de una terapia dirigida. Su mecanismo de acción requiere que la célula diana tenga el receptor hormonal que se pueda apagar con la droga. Al ser dirigida, el efecto se circunscribe a las células tumorales (y otras pocas normales que también exhiben el blanco), ello hace que su toxicidad sea menor. Esto es una gran ventaja sobre las terapias citotóxicas que causan efectos adversos pues envenenan a las células tumorales, pero también a las células normales. La combinación de quimioterapia citotóxica y agentes antihormonales disminuye a la mitad la probabilidad de que un cáncer de mama regrese después de la cirugía.

La investigación científica ha ido encontrando decenas, cientos, miles de anomalías de las células tumorales que pueden ser explotadas para diseñar tratamientos. Una de las más dramáticas tiene que ver con una forma de leucemia (la mieloides crónica) que se caracteriza en sus fases iniciales por un intercambio del ADN

entre dos cromosomas que causa una proteína monstruosa que hace que las células de la sangre se dividan sin control. Esa proteína se llama bcr/abl. Pues bien, en la última década del siglo XX se encontró un medicamento que interfiere con el funcionamiento del bcr/abl. Esta droga, conocida como Glivec - o imatinib - apaga el bcr/abl. En unos cuantos días, la inmensa mayoría de estos pacientes entran en remisión completa volviéndose esencialmente indistinguibles de las personas normales. Las respuestas al imatinib son muy duraderas. Ya las hay de más de 10 años. La incorporación del imatinib al tratamiento rutinario de pacientes con leucemia mieloide crónica significó un cambio dramático en su perspectiva de vida. Antes del imatinib, la inmensa mayoría de estos pacientes estaban muertos en 4-5 años. Hoy en día, más del 90% están vivos a los 7 años, y se estima que la supervivencia de la mayoría va a exceder los 25 años, con excelente calidad de vida ya que el imatinib es comparativamente poco tóxico.

Otro ejemplo de terapia dirigida se observa con el uso del Rituximab, una droga que es capaz de reconocer una sustancia de las células tumorales de ciertos cánceres linfáticos con los Linfomas No Hodgkin de células B. Los linfomas B, como se los conocen, son los más comunes. La adición de Rituximab junto con la quimioterapia contra esta enfermedad aumentó la curabilidad de estos pacientes del 5 de cada 10 a 7 de cada 10, aproximadamente. Lo hace, sin incremento sustancial en la toxicidad. La eficacia del Rituximab se ha observado también en otros cánceres de células B como algunas leucemias.

Otro ejemplo de cómo las terapias dirigidas son eficaces en la oncología se puede apreciar con la historia de la terapia anti HER2 en cáncer de mama. Todo comenzó en los 1980's cuando se apreció que un grupo apreciable de mujeres con cáncer de mama exhibían grandes cantidades de HER2 en las células tumorales. El HER2 es una proteína que se ubica en la membrana celular que al activarse hace que la célula tumoral se divida sin control, ni medida. Las pacientes HER2+, como se les conoce, tienen un pronóstico mucho más grave. Esencialmente, recaen con el doble de frecuencia que otras pacientes con tumores de tamaño y extensión similar.

El Dr. Slamon, quien descubrió el HER2, también creó un anticuerpo que era capaz de neutralizarlo. El Trastuzumab - o Herceptin - como se le conoce fue utilizado en pacientes con cáncer de mama HER2+ con metástasis. La primera paciente que lo recibió a principios de 1990, sigue con vida hoy, algo que hubiera sido inimaginable entonces. Los estudios en pacientes con enfermedad metastásica demostraron que la adición de Trastuzumab a pacientes con cáncer de mama HER2+ incrementaban su supervivencia en forma sustancial. Lo que es más interesante, es que un grupito de ellas tiene un control de su enfermedad por muchísimos años. Yo tengo pacientes que pueden dar fe de ello.

Pero la historia no termina allí. Se han diseñado medicamentos que son capaces de detener el HER2 por varios mecanismos adicionales. Es así que además del Trastuzumab, tenemos Lapatinib, Pertuzumab y T-DM1. Cada uno de ellos ha adicionado vida, con calidad, a las pacientes con cáncer de mama HER2+.

Puedo contar historias similares para muchas otras situaciones y tumores: Los agentes antiangiogénicos evitan la formación de vasos sanguíneos nuevos que son necesarios para la viabilidad tumoral han incrementado la supervivencia de pacientes con cánceres renales, de colon, pulmón, ovario, sarcomas estromales gastrointestinales, tumores neuroendocrinos, tumores cerebrales, etc.

Podemos decir que el uso juicioso de estos tratamientos también aumenta el tiempo y la calidad de vida de muchísimos pacientes con enfermedad metastásica, pese a que la mayoría no se van a curar. Como ejemplo, la supervivencia a 5 años de una mujer con cáncer de mama con metástasis a distancia era menos de un año antes de que existiera terapia sistémica. Hoy, aproximadamente la mitad siguen con vida a los 5 años con el uso de quimioterapia, hormonoterapia, agentes que evitan fracturas de los huesos por metástasis, etc.

Algo similar ocurre con los pacientes con cáncer de colon metastásico que vivían en promedio unos 6 meses antes de las terapias sistémicas, hoy están viviendo en promedio 2 años. De hecho, la semana pasada el Dr. Carlos Vargas presentó su casuística de estos pacientes aquí en Colombia: en sus manos, estos pacientes viven unos 3 años en promedio. La mayoría de este tiempo con muy buena calidad de vida.

Desde hace un par de años estamos viviendo el surgimiento de otra estrategia terapéutica: la inmunoterapia que había sido relativamente ineficaz durante décadas. La inmunoterapia activa las células propias del cuerpo del paciente para que ataquen las células tumorales. Los linfocitos T son estas células que pueden reconocer a las células tumorales y destruirlas. Hasta hace poco, las células tumorales eran capaces de apaciguar las células T evadiendo su acción. La comprensión de los mecanismos de acción inmunológico ha permitido restablecer la activación antitumoral de los linfocitos T con medicamentos como el Ipilimumab, que logran curar una minoría de pacientes con melanomas malignos metastásicos. La nueva generación de estos medicamentos, parece curar una proporción mucho mayor de melanomas, así como un subgrupo de pacientes con cáncer del pulmón y cáncer del riñón metastásicos. Ustedes escucharon bien, estamos hablando de curación de pacientes con enfermedad metastásica. Estos medicamentos están en fase experimental, y todavía no están disponibles para el uso generalizado, pero prometen revolucionar la perspectiva de un subgrupo importante de pacientes con cáncer avanzado.

El tiempo no me permite detenerme en otros aspectos de la innovación en oncología que se ha traducido en beneficio palpable para los pacientes. Me refiero a los avances en los equipos de radioterapia, cada vez más precisos en la localización del haz de

tratamiento, minimizando la toxicidad por daño en sitios vecinos; las nuevas drogas contra el vómito que permiten la virtual erradicación de este efecto secundario que tanto afecta la calidad de vida de los pacientes en tratamiento antineoplásico; las drogas que previenen fracturas de huesos afectados por cáncer; drogas que aumentan las defensas y los glóbulos rojos que permiten la administración de los esquemas de una manera mucho más segura para los pacientes, las tecnologías de detección temprana como citología vaginal, colonoscopia, mamografía que permiten la identificación de enfermedades potencialmente curable, etc.

Se ha avanzado en la Guerra contra el Cáncer? Claro que sí: en menos de dos siglos pasamos de una mortalidad universal a que más del 65% de los pacientes con cáncer se curen.

Muchos de los pacientes con cáncer que no se van a curar con la tecnología contemporánea están viviendo más y mejor gracias a la innovación oncológica. Tenemos mucho camino por recorrer, pues seguimos perdiendo muchísimas vidas antes de tiempo. Nuestros enemigos más grandes son la complacencia y el nihilismo pues ambos son paralizantes. Puede que nosotros nos quedemos quietos, el cáncer no.

Escribí estas notas para la ponencia en el Foro Portafolio / El Tiempo sobre Innovación en Oncología. Mi tema era cómo la oncología ha mejorado la vida de los pacientes con cáncer. El tiempo asignado fue de 30 minutos. Era materialmente imposible impartir este texto en ese tiempo, así que tuve que diezmarlo.

Drogas oncológicas: apuntes esenciales para estudiantes de medicina.

Organizar un documento sobre medicamentos en oncología para estudiantes de medicina es un ejercicio de equilibrio en el que se balancean la natural tendencia a decir demasiado con la necesidad de concisión para lograr comunicar los conceptos esenciales de una manera eficaz. En estos apuntes que me fueron sugeridos por sus compañeros de la generación anterior, buscan decir lo mínimo que necesita saber un médico que va a entrar en contacto con pacientes con cáncer en sus rotaciones de cirugía, ginecología, urgencias, cuidados intensivos y medicina interna; o bien, en su ejercicio profesional no especializado en oncología.

Citostáticos

Los agentes citostáticos (o citotóxicos) son medicamentos que interfieren con la proliferación celular al bloquear sistemas críticos de su funcionamiento como la síntesis y replicación de DNA y mitosis. Cuando se afectan estos sistemas, las células entran en paro del ciclo celular, seguido por muerte celular programada o apoptosis. Los citostáticos tienen efectos sobre las células tumorales, pero también sobre las células normales. Las células tumorales de la mayoría de los cánceres tienen mayor propensión a la división celular (proliferación) que las células normales que las rodean. Por ello, los citostáticos ejercen más efecto nocivo sobre los tumores que sobre los tejidos sanos. Además, mientras más alta la dosis administrada, mayor el efecto citotóxico. Sin embargo, la dosis de citostáticos se establece por su potencial toxicidad puesto que tienen un margen terapéutico estrecho. Y es la necesidad de dar altas dosis de medicamentos altamente tóxicos lo que hace que la administración y cuidado de pacientes que reciben estos medicamentos deba ser realizada por equipos altamente especializados con entrenamiento y experiencia en su manejo.

Alquilantes

Los agentes alquilantes son sustancias que en medios biológicos establecen modificaciones covalentes en las bases nitrogenadas del DNA interfiriendo con la replicación de DNA (y otros procesos). El grupo N-7 de la Guanina es altamente electrofílico (rico en electrones) constituyendo la diana más común para la adición de los grupos alquilo (ricos en CH₃) de estos agentes (pregunta de exámenes de admisión a postgrados). También son mutagénicos, pues pueden inducir cambios definitivos en el DNA con efectos a largo plazo que pueden incluir neoplasias secundarias, síndromes mielodisplásicos. Se implican en falla gonadal transitoria y definitiva. No se recomiendan durante el primer trimestre del embarazo por los riesgos teratogénicos. Existen varios subgrupos como las mostazas nitrogenadas y nitrosoúreas, etc.

En general, las toxicidades son alopecia, mielosupresión (usualmente de granulocitos), náuseas y vómito, y astenia. Las dosis máximas toleradas son definidas por su potencial de mielosupresión. La mielosupresión máxima ocurre durante la segunda semana después de su administración (aunque hay excepciones como el Busulfán y la

Carmustina que tienen un nadir hacia las 4 semanas). Los efectos a largo plazo pueden incluir falla gonadal, síndromes mielodisplásicos, leucemias secundarias y un riesgo bajo de daño al corazón (cardiomiopatía dilatada). La Ciclofosfamida es el agente alquilante más utilizado en oncología. Otros agentes de uso común actualmente incluyen: Melfalán, Ifosfamida, Temozolomida y Dacarbazina. Cada uno de ellos tienen indicaciones, vías de administración y toxicidades específicas. Como ejemplos: la ifosfamida puede causar cistitis hemorrágica que es una complicación grave que puede ser prevenida con el uso de MESNA e hidratación intensa que limite la exposición de la mucosa vesical al agente tóxico. La Temozolomida se administra por vía oral y es particularmente eficaz en los tumores malignos del sistema nervioso central como Gliomas. La Dacarbazina tiende a generar dolor en el miembro de la infusión y es altamente emetogénica.

No es fácil hacer una lista de las indicaciones de los agentes alquilantes en oncología. Sin embargo, voy a mencionar las indicaciones más importantes – que ustedes deben conocer:

La Ciclofosfamida se utiliza en cáncer de mama (donde es la C de esquemas de poli quimioterapia como CMF, AC, EC, FAC, FEC, TC, etc), linfomas no Hodgkin (donde es la C de CHOP y CVP), cáncer de células pequeñas del pulmón (donde es la C de VAC), y mieloma múltiple. También se utiliza en algunos sarcomas y, ocasionalmente, en tumores ginecológicos como cáncer de endometrio y de ovario. El Melfalán se usa casi exclusivamente en mieloma múltiple. El Clorambucilo también se usa exclusivamente en leucemia linfocítica crónica (y linfoma linfocítico que es la fase tumoral de la misma enfermedad). El Busulfán se utilizaba en el pasado en leucemia mieloide crónica (pero su uso ha disminuido con el advenimiento de terapia dirigida para esta entidad). La Dacarbazina se utiliza en linfoma de Hodgkin, melanoma maligno y sarcomas de tejidos blandos. La Temozolomida se utiliza en gliomas y tumores neuroendocrinos. La Carmustina se utiliza también en gliomas y en neoplasias hematológicas.

Los alquilantes son medicamentos esenciales para la terapia de altas dosis con rescate de células madres hematopoyéticas pues se utilizan para la movilización de precursores mieloides (Ciclofosfamida), y esquemas de acondicionamiento (Ciclofosfamida, Melfalán, Busulfán, Carmustina). Las propiedades inmunosupresoras (toxicidad a los linfocitos) de la Ciclofosfamida es particularmente útil para el acondicionamiento para trasplantes alogénicos (en donde el donante de células madres hematopoyéticas es un humano distinto al paciente).

Platinos

Al igual que los alquilantes, los platinos establecen reacciones covalentes con residuos nucleofílicos del DNA (como el N-7 de la Guanina). Al igual que los alquilantes, se implican en toxicidad gonadal, pero tienen menor propensión a la mutagénesis – así que hay menor incidencia de neoplasias secundarias. Los tres platinos en uso son el

Cisplatino, Carboplatino y Oxaliplatino. Los tres difieren en su perfil de toxicidad y espectro antitumoral.

El Cisplatino es un medicamento no orgánico (cis-dicloro-diamino-platino) que se utiliza en cáncer de cabeza y cuello, cáncer del pulmón, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cérvix uterino, cáncer de ano, cáncer urotelial (de vejiga), cáncer de vías biliares, cáncer de páncreas, cáncer de testículo, sarcomas osteogénico, linfomas en recaída, y algunos sarcomas de tejidos blandos. Sus toxicidades más prominentes son la emesis inducida por quimioterapia (es el más potente agente emetizante de la oncología), daño renal (por daño en el túbulo contorneado proximal), desequilibrio hidroelectrolítico como hipokalemia, e hipomagnesemia, toxicidad ótica como tinnitus e hipoacusia y neuropatía periférica. Para la administración del Cisplatino se requiere una intensa hidratación antes, durante y después de la infusión. También se deben administrar los medicamentos antieméticos más potentes antes de la infusión. Estos incluyen: un anti 5-HT3 (antiserotoninérgico) como Ondansetrón (mínimo 0.15 mg/kg intravenoso), Dexametasona (20 mg PO o IV) y un inhibidor de NK1 como el Fosaprepitant (150 mg IV). También se recomienda el uso de antieméticos por los 4 días siguientes a su administración para mitigar la emesis retardada. Algunos fuerzan la diuresis durante la administración de Cisplatino con la adición de Manitol para evitar el contacto prolongado del Cisplatino con las células del túbulo proximal y así disminuir el daño renal. Las hidrataciones parenterales profilácticas o terapéuticas son frecuentes en pacientes tratados con Cisplatino, así como el remplazo de potasio y magnesio por los trastornos hidroelectrolíticos. El Cisplatino no causa tanta mielosupresión como otros agentes. Es por esto que se puede combinar eficazmente con otros medicamentos oncológicos en esquemas de poliquimioterapia (con Etopósido en EP, con Bleomicina y Etopósido en BEP, con Paclitaxel o Docetaxel, con Ciclofosfamida, con alcaloides de la vinca, etc). Por sus toxicidades, la administración continuada indefinida de Cisplatino no es fácil. Usualmente, se administran entre 4 y 8 ciclos (ie, meses) de tratamiento con este agente antes de alcanzar toxicidades inaceptables (especialmente, daño renal).

El Carboplatino es otro platino de uso frecuente en oncología. Sus toxicidades se parecen más a las de los alquilantes (ver arriba) con la diferencia de que la toxicidad medular cursa con trombocitopenia. Se puede utilizar en las mismas indicaciones que el Cisplatino, aunque su eficacia puede ser superior o inferior a éste último dependiendo del tipo tumoral. La combinación Paclitaxel seguida por Carboplatino (conocida en el argot como Carbo-Taxol) es muy utilizada en oncología pues sirve para el tratamiento de cáncer del pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer del cuello uterino, adenocarcinoma metastásico de primario desconocido, entre otros.

El Oxaliplatino es el último platino que entró al mercado oncológico. Es una droga peculiar porque no tiene actividad como monoagente. Es decir, siempre requiere de la administración de otro agente antineoplásico. Su uso se circunscribe al tratamiento de cáncer gastrointestinal y pancreático-biliar, en combinación con fluoropirimidinas o gemcitabina. Es la OX de FOLFOX, FOLFIRINOX, FOLFOXIRI, Gem-Ox, XELOX, CAPOX, FLOX, etc. Su contribución en el manejo adyuvante (después de cirugía curativa) de cáncer de colon ha significado un gran número de vidas salvadas en la última década. Las toxicidades del Oxaliplatino son mielosupresión, náuseas y vómito, y neuropatía periférica. Ésta última puede ser muy molesta, y persistir por largos años hasta en un 20% de los pacientes. Una característica peculiar de la neuropatía periférica por Oxaliplatino es que se asocia al frío. De hecho, se ha reportado pseudolaringospasmo en pacientes que consumen bebidas frías el día de la administración del Oxaliplatino; una complicación aterradoramente para los pacientes – si bien no ofrece peligro de muerte pues es sólo sensorial.

Antraciclinas

Las antraciclinas son antibióticos antitumorales de amplio uso en oncología. Sus mecanismos de acción incluyen: intercalación en el DNA (produciendo un efecto similar a los alquilantes), inhibición de la Topoisomerasa II (enzima importante en la reducción de la fuerza de torsión del DNA y de la condensación cromosómica), inhibición de las Helicasas. La Doxorrubicina, Epirubicina, Daunorrubicina e Idarrubicina son las más utilizadas actualmente.

Las toxicidades de clase de las antraciclinas incluyen: alopecia, mielosupresión (serie granulocítica), emesis, astenia. Son agentes mutagénicos y se asocian a neoplasias secundarias. Tampoco se recomiendan durante el primer trimestre del embarazo por ser teratogénicos. La toxicidad más preocupante es la cardiotoxicidad pues es relativamente frecuente (1/200), clínicamente importante e irreversible. La evaluación de la función miocárdica antes de iniciar tratamiento con estos agentes es esencial. Pacientes con FEVIs (fracciones de eyección del ventrículo izquierdo) de menos del 50% no deben recibir estos agentes. Se debe monitorizar continuamente la función miocárdica durante el tratamiento, especialmente si son cursos largos. No se recomienda administrar Doxorrubicina por encima de la dosis total acumulativa de 450 mg/m² (o su equivalente en las otras antraciclinas), pues el riesgo de cardiotoxicidad aumenta en forma exponencial a partir de esta carga de medicamento. Son profundamente vesicantes, su extravasación causa quemaduras químicas severas con necrosis. La administración siempre es por vía intravenosa, y si es por infusión prolongada, debe ser por acceso venoso central. El color de las antraciclinas es rojo. Así que si una paciente le dice que recibió la quimioterapia roja, lo más probable es que haya sido una antraciclina. Esto ayuda mucho en los servicios de urgencias.

El espectro de actividad antitumoral de las antraciclinas es amplio. La Doxorrubicina y Epirubicina son la A y E de los esquemas AC, EC, FAC, FEC en cáncer de mama. La

Doxorrubicina también es activa en cáncer del pulmón de células pequeñas (A de VAC). También se utiliza en Linfomas No Hodgkin (es la H del CHOP, pues es la Hidroxi-Daunorrubicina, la A de Hyper CVAD), y linfoma de Hodgkin (la A de ABVD). Es una droga esencial en sarcoma osteogénico y sarcoma de tejidos blandos. En fin, un sinúmero de esquemas utilizan Doxorrubicina. La Epirubicina se utiliza en cáncer de estómago (es la E de ECF, ECX, EOX, EOF, etc). La Daunorrubicina y la Idarrubicina se utilizan en leucemias agudas (linfoides y mieloides).

Antimetabolitos

Los antimetabolitos son agentes antineoplásicos que interfieren con la formación de DNA impidiendo que sus bloques estructurales (ie, bases nitrogenadas) estén disponibles para su incorporación al DNA. Como tales, sólo son eficaces en células que están en proceso activo de replicación. Por ello se consideran fase específicos (ie, fase S) y ciclo específicos. En células quiescentes (en fase G0) son ineficaces. Existen inhibidores de purinas (como la Gemcitabina), inhibidores de pirimidinas (como el Fluoruracilo y Metotrexate), entre otros. En general, los antimetabolitos no causan alopecia, no son mutagénicos, pero pueden ser profundamente teratogénicos. Definitivamente, no se deben usar durante el primer trimestre del embarazo. No causan infertilidad definitiva. Las toxicidades más dramáticas ocurren en la médula ósea (mielosupresión), y mucosas (mucositis y diarrea). Como otros agentes antineoplásicos, pueden causar astenia. El Metotrexate a altas dosis y en un ambiente ácido se puede cristalizar causando una nefropatía obstructiva. Por ello es importante una adecuada hidratación con alcalinización de la orina durante su administración. El ácido fólico (ácido tetrahidrofolato) es un potenciador del efecto metabólico de las fluoropirimidinas y un antídoto de los antifolatos, respectivamente.

Los antimetabolitos más utilizados en oncología son: el 5-Fluoruracilo (o Fluoruracilo) y la Capecitabina (una prodroga del Fluoruracilo), Gemcitabina, Pemetrexed y el Metotrexate. Existen muchos otros que no tenemos espacio en este documento para su análisis.

El Fluoruracilo se utiliza en cánceres gastrointestinal, pancreático-biliar, cabeza y cuello, y en mama. Es la F de FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, FOLFIRINOX (incidentalmente, FOL es por el Folinato de calcio que se utiliza para potenciar su efecto en la enzima Timidilato Sintasa). También es la F en FAC y FEC. Sus toxicidades más comunes son: diarrea, mucositis y mielosupresión.

La Capecitabina es una prodroga del Fluoruracilo que es convertido en éste último al interior de las células tumorales (en forma preferencial). Es un medicamento oral lo que le confiere un cierto beneficio en algunas situaciones clínicas. Se utiliza en las mismas indicaciones que el Fluoruracilo. Es muy útil en cáncer de mama. Es un acompañante ideal de esquemas de radiación que se benefician de radiosensibilización con fluoropirimidinas (ie, cáncer de recto, cáncer de ano, cáncer

de cérvix uterino, etc). Sus toxicidades son diarrea y síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar). También causa mielosupresión leve. No debe ser utilizado en pacientes con falla renal pues se potencia su toxicidad.

La Gemcitabina es un análogo de la Citidina que es activa en cáncer de páncreas, cáncer de células no pequeñas del pulmón, cáncer de vías biliares y algunos linfomas avanzados. Sus dos toxicidades más prominentes son la astenia y la trombocitopenia. Por lo demás, es un agente bien tolerado.

El Metotrexate es un antagonista del ácido fólico que se utiliza hoy en linfomas de alto grado, sarcoma osteogénico, neoplasias trofoblásticas gestacionales, cáncer de mama. Cuando se administra a dosis bajas, es extraordinariamente bien tolerado, sin mucha toxicidad. Cuando se administra a altas dosis, se requiere de una adecuada función renal, forzar diuresis, alcalinización de la orina, rescate con leucovorina (así se llamaba el ácido folínico) hasta que los niveles de metotrexate circulantes sean seguros. No se debe administrar en pacientes con edemas, ascitis o derrames pues tiende a acumularse en estos "terceros espacios" para luego re-ingresar a la circulación causando mielosupresión y mucositis que pueden ser fatales. Como se mencionó, a dosis altas y en ambiente ácido puede cristalizarse en forma similar a como lo hacen los cristales de ácido úrico causando falla renal. Con una adecuada selección del paciente, ninguna de las complicaciones anteriores debe ser problema, y es raro que tengamos complicaciones con este agente.

El Pemetrexed es un medicamento que se utiliza para mesotelioma (junto con cisplatino) y cáncer del pulmón de células no pequeñas de histología no escamosa (junto con cisplatino, carboplatino o como agente único). Es muy bien tolerado siempre y cuando se administre ácido fólico y cobalamina parenteral antes, durante y hasta 2 meses después de terminado el tratamiento. La mielosupresión es la toxicidad más preocupante, y sólo tiende a ocurrir en pacientes que tienen disfunción renal (no se debe administrar en pacientes que tengan una depuración de creatinina <45 mL/min).

La Citarabina (ara-C, arabinósido de Citosina) es un antimetabolito que mimetiza la purina Citosina. Es un potente agente mielosupresor que constituye la espina dorsal del tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Es altamente eficaz en los linfomas del Manto y otros linfomas agresivos o en recaída. Se usa también en síndromes mielodisplásicos y en leucemias mieloide crónicas. La administración se hace por vía intravenosa o por vía subcutánea (dosis bajas). Las toxicidades más importantes son mielosupresión (de todas las series), mucositis, conjuntivitis química y toxicidad cerebelar. La toxicidad al cerebelo puede ser profunda e irreversible. Ello fuerza a la atenuación de dosis en mayores de 55 años de edad.

Fludarabina es otra antipurina que se utiliza para neoplasias hematológicas: leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico, linfomas no Hodgkin de bajo grado, esquemas de

acondicionamiento de intensidad reducida para alotrasplantes, etc. Sus toxicidades fundamentales son mielosupresión e inmunosupresión. Esta última es la resultante de una profunda depleción de los linfocitos CD4 que dura unos 2 años al instaurarse. Esta inmunosupresión debe ser tenida en cuenta pues hay que administrar profilaxis para infecciones oportunistas (*Pneumocystis jiroveci*, criptococosis, Herpes) similar como un SIDA avanzado (Trimetoprim-Sulfametoxazol 2 veces por día, 3 veces por semana, Fluconazol, y Aciclovir). La mielosupresión prolongada ocurre especialmente en adultos mayores, con las complicaciones esperables.

Bendamustina es una mezcla de alquilante y antimetabolito. Es altamente eficaz en pacientes con leucemia linfocítica crónica, linfomas linfocítico y linfoma no Hodgkin de bajo grado. La mielosupresión, diarrea y toxicidad cutánea (xerodermia, exantemas maculopapulares) son los efectos secundarios más comunes.

Agentes antimicrotúbulos

Los microtúbulos son estructuras intracelulares críticos para varios procesos biológicos. En especial, la mitosis depende de su función adecuada. Los agentes antimicrotúbulos interfieren con la mitosis, induciendo apoptosis.

Los agentes antimicrotúbulos incluyen los alcaloides de la vinca (como Vincristina, Vinblastina y Vinorelbina), los taxanos (Paclitaxel, Docetaxel, nab-Paclitaxel), y las epotilonas (Ixabepilona). Si bien es cierto que el sitio de acción de todos estos agentes es el microtúbulo, la forma como lo hacen varía de grupo a grupo. Los alcaloides de la vinca inhiben la conformación de los microtúbulos (el ensamblaje). Los taxanos y las epotilonas interfieren con el desensamblaje de los microtúbulos, cada uno en un sitio distinto de la Beta-tubulina.

Los agentes antimicrotúbulos se administran en por vía venosa, no son mutagénicos, pero pueden ser potencialmente teratogénicos, así que no se recomiendan en el primer trimestre del embarazo. Las toxicidades varían según el medicamento. Los más utilizados hoy son los taxanos.

El Paclitaxel es uno de los más potentes agentes antineoplásicos con los que contamos hoy. Es altamente eficaz en cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma metastásico de primario desconocido y cáncer de endometrio. Se utiliza también en un gran número de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, carcinoma broncogénico, cáncer urotelial, cáncer de cuello uterino, entre otros. No parece ser particularmente útil en linfomas ni otros tumores hematológicos. Es un agente que se utiliza como radiosensibilizante. El Paclitaxel es una sustancia relativamente insoluble que requiere de la administración concomitante del Cremofor 80, un solubilizante. El Cremofor induce reacciones infusionales que pueden ser anafilácticas. Por ello, la administración de Paclitaxel requiere de filtros de partículas, y premedicación con anti H1 (ie, Hidroxicina), anti H2 (ie, Ranitidina), y esteroides (ie, Dexametasona). Además

de las reacciones infusionales, el Paclitaxel causa alopecia, astenia, mielosupresión (granulocito), dolores osteoarticulares, y neuropatía periférica (con dosis acumulativas). Al igual que con el Oxaliplatino, la neuropatía periférica puede ser de muy larga duración, extendiéndose muchos años después de terminado el tratamiento. Por lo anterior, no se recomienda el Paclitaxel en pacientes con neuropatía periférica o con riesgo de la misma (ie, diabetes mellitus). Es una agente con bajo potencial emetogénico. Otras toxicidades relativamente frecuentes incluyen: oncodistrofia, disgeusia, xerodermia, y edema. No son graves, sólo incómodas para los pacientes. Después de muchos años, hemos aprendido que el Paclitaxel semanal es la forma más segura y eficaz de administración de este agente.

El Docetaxel es el otro taxano de uso frecuente. Comparte la inmensa mayoría de las indicaciones con el Paclitaxel. Sin embargo, es de documentada eficacia en cáncer de próstata, sarcomas de tejidos blandos (particularmente, leiomiomas) y cáncer de estómago, indicaciones en las que el Paclitaxel no ha demostrado ser igual de activo. El Docetaxel se administra cada 3 semanas, y no requiere de tanta premedicación como el Paclitaxel pues es soluble. La mielosupresión (serie granulocítica), la astenia, las reacciones cutáneas y el edema son las complicaciones más importantes del Docetaxel.

Los alcaloides de la vinca como la Vincristina, Vinblastina y Vinorelbina son agentes con modesta actividad antitumoral. Son profundamente vesicantes, y deben administrarse siempre por vía intravenosa. Al igual que las antraciclinas, si las infusiones son prolongadas, se recomienda que sean por accesos venosos centrales. La Vincristina y la Vinorelbina causan neuropatía periférica reversible, la Vinblastina y causa más mielosupresión. Sin embargo, todas pueden causar todos estos efectos en mayor, o menor grado. La Vincristina se utiliza casi exclusivamente en linfomas no Hodgkin (es la O de CHOP, por Oncovin, el nombre comercial con el que se le conoció). La Vinblastina se utiliza en linfoma de Hodgkin (es la V de ABVD), y la Vinorelbina se utiliza fundamentalmente en la terapia adyuvante de cáncer de pulmón de células no pequeñas y en algunas pocas pacientes con cáncer de mama

Otros citostáticos de uso común

Etopósido: es otro inhibidor de la topoisomerasa II, con un sitio de acción diferente al de las antraciclinas. Puede ser administrado por vía oral (no disponible en Colombia) o venosa. Es activo en cáncer del pulmón de células pequeñas (la E de EP), tumores germinales de testículo y ovario (la E de EP y BEP), linfomas no Hodgkin y Hodgkin en recaída (es la E de ICE). Causa alopecia, reacciones infusionales (broncoespasmo cuando se administra con mucha premura) y mielosupresión.

Irinotecán: Inhibidor de la topoisomerasa I. Se utiliza en las mismas indicaciones que el Oxaliplatino (ver arriba). Las toxicidades más comunes son diarrea (puede ser intensa), deshidratación, mielosupresión, astenia y alopecia. Otro inhibidor de la topoisomerasa I es el Topotecán que se usa en carcinoma de células pequeñas, cáncer

de cérvix uterino avanzado y algunos tumores ovarianos. La toxicidad más importante es la mielosupresión.

Bleomicina: Es un agente que se utiliza en linfomas de Hodgkin y en tumores germinales de testículo y ovario (es la B de ABVD y BEP). No causa alopecia, ni mielosupresión significativas. Sin embargo, se asocia a fiebre el día de la infusión (prevenible con acetaminofén) y formación de nódulos pulmonares que pueden evolucionar hasta fibrosis pulmonar.

Bortezomib: Es un inhibidor del proteasoma que causa muerte celular al interferir la degradación de los inhibidores de los factores de crecimiento como el I κ B, silenciando así la vía NF κ B que es importante en la proliferación tumoral de mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom y linfoma del Manto. Para ser eficaz, tiene que ser administrado en unos pocos segundos por vía venosa. Como efectos secundarios puede causar hipotensión durante la administración. Otros efectos comunes son diarrea, neuropatía periférica y mielosupresión.

Hormonas antineoplásicas

La primera terapia “dirigida” en oncología fue la terapia hormonal dirigida al cáncer de mama y próstata con agentes antiestrógeno y antiandrogénicos, respectivamente. No se puede subestimar la importancia de este grupo de medicamentos que son más fáciles de recibir pues tienen un margen de seguridad menos exigente. Debe concebirse la terapia con Levotiroxina como una terapia de supresión hormonal para el cáncer bien diferenciado de tiroides, pero su manejo es esencialmente idéntico al que se hace en hipotiroidismo.

Agentes hormonales contra el cáncer de mama

El Tamoxifén es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (o SERM) con potente actividad antiestrogénica en la mama y proestrogénica en endometrio y hueso. No requiere de castración para su mecanismo de acción, y por ello se usa como el pilar de manejo de cáncer de mama hormonosensible en mujeres premenopáusicas. Sus toxicidades son síntomas vasomotores (fogajes, tipo menopausia), aumento de peso, riesgo de trombosis venosa y arterial. También hay un riesgo aumentado de neoplasias endometriales, incluyendo cáncer. Es “relativamente” protector de la pérdida ósea por antagonismo estrogénico (al menos al compararlo con otros agentes antiestrogénicos), y parece proteger también un poco contra la enfermedad coronariana. El Tamoxifén se asocia a incremento en el riesgo de cataratas.

Los inhibidores de aromatasa son medicamentos orales que interfieren con la conversión de andrógenos adrenales a estrógenos. Lo hacen inhibiendo la aromatasa periférica, una enzima expresada en el tejido adiposo, que se encarga de este paso. Requieren un ovario no funcionando para su eficacia. Por ello su uso se circunscribe a estado postmenopáusico. Existen inhibidores no esteroideos (Anastrozol y Letrozol) y

esteroideos (Exemestano). Sus efectos secundarios incluyen síntomas vasomotores, dolores osteoarticulares, aceleración de la pérdida de masa ósea (osteoporosis) y dislipidemia. No se asocian a incremento de peso, ni incrementan los riesgos de trombosis (excepto, posiblemente, la coronaria), ni neoplasias uterinas.

El Fulvestrant es un inactivador del receptor de estrógeno que se administra por vía parenteral (intramuscular). Además de las reacciones infusionales y los síntomas vasomotores, es un medicamento bien tolerado. Al igual que los inhibidores de aromatasa, el Fulvestrant se utiliza en pacientes sin ovario funcionante.

Análogos de la GnRH

La Goserelina, Triptorelina y Leuprolide son agentes hormonales que bloquean la función ovariana causando “downregulation” de receptores de hormona liberadora de gonadotropin(GnRH) en la hipófisis. Esto a su vez se traduce en una abrogación de la secreción de LH y FSH hipofisiarias, con la consecuente suspensión de la síntesis de estrógenos. Estos agentes se utilizan como alternativas a las castraciones quirúrgicas o por radiación en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama (en combinación con inhibidores de aromatasa, Fulvestrant u otros agentes). Los síntomas vasomotores, así como los efectos de menopausia temprana (osteoporosis, riesgo cardiovascular aumentado) y las reacciones en el sitio de la inyección son las complicaciones más importantes de estos tratamientos que se administran en forma parenteral (subcutánea) cada 1 a 6 meses, dependiendo de la formulación.

Agentes hormonales contra el cáncer de próstata

La inmensa mayoría de los cánceres de próstata responden a la manipulación hormonal. Esta respuesta puede ser transitoria o de larga duración en pacientes con enfermedad avanzada. Al igual que en las mujeres, la supresión del eje hipófisis-gonadal con los análogos de GnRH es una estrategia muy eficaz para los pacientes que no desean la castración quirúrgica. También existen los antiandrógenos no esteroideos como la Bicalutamida que complementan la actividad de la GnRH en algunas situaciones clínicas (ie, se administran por una semana antes de iniciar los análogos de GnRH para evitar los efectos androgénicos que pueden derivar del pulso inicial de FSH/LH antes de que las células hipofisiarias se vuelvan insensibles al análogo de GnRH). La combinación de análogos de GnRH + Bicalutamida se denomina bloqueo androgénico combinado, y es eficaz para el control del cáncer de próstata avanzado por muchos años. Sin embargo, no es exento de toxicidades: síntomas vasomotores, efectos metabólicos como aumento de peso, resistencia a la insulina, dislipidemia, ginecomastia, pérdida de la libido y disfunción eréctil, incremento del riesgo cardiovascular y osteoporosis son los más importantes.

La Abiraterona es un potente inhibidor oral de la colesterol liasa (antes conocida como desmolasa) que es el paso inicial para la biosíntesis de hormonas esteroideas (todas, andrógenos, estrógenos, glucocorticoides, etc). Debido a su potencia, se requiere de la

coadministración de prednisona para evitar una crisis adisoniana. Debido a su mecanismo de acción, la Abiraterona también causa activación del sistema renina, angiotensina con riesgo de hipertensión arterial y edema. La Abiraterona también requiere de una supresión del función testicular (con un agonista de la GnRH o castración).

No disponible en Colombia, pero sí en otras partes del mundo, es la Enzalutamida, un potentísimo inhibidor del receptor de andrógeno.

Terapia biológica en oncología

Los medicamentos biológicos son drogas que ejercen su actividad antitumoral al modificar pasos claves de la fisiología de la malignidad. Los hay de varios tipos: anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosinas kinasas, inhibidores de otras kinasas, etc. Los hay que actúan en la célula tumoral o que actúan en el medio desfavoreciendo el crecimiento tumoral. Su número ha aumentado en forma exponencial en los últimos años, y su importancia en la oncología es cada vez mayor. Voy a reseñar algunos de uso frecuente.

Bevacizumab: es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). El VEGF es el factor más importante para la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos previos, denominado angiogénesis. La angiogénesis es requisito esencial para el crecimiento tumoral en su sitio primario y en las metástasis. Las células tumorales de muchísimos tumores producen grandes cantidades de VEGF desde una fase temprana de su historia natural. El bloqueo de esta vía ha demostrado eficacia modesta en el control de enfermedad metastásica, usualmente en combinación con otros agentes antineoplásicos. El Bevacizumab está indicado en cánceres avanzados en: colon y recto, pulmón de células no pequeñas, ovario, mama, glioblastoma, cérvix uterino, de células renales. El Bevacizumab se asocia a incremento de la presión arterial, proteinuria, riesgo de sangrado, incremento de las trombosis arteriales y venosas, interferencia con la cicatrización, disfunción ventricular, y perforación intestinal. El Bevacizumab se asocia a un incremento en la mortalidad relacionada por el tratamiento a pesar de que en el grueso de los pacientes aumenta la supervivencia global y libre de progresión. El elevado costo de este medicamento y la percepción de su alto riesgo ha hecho que algunas indicaciones sean aceptados por algunos y rechazados por otros (por ejemplo, los europeos usan mucho Bevacizumab en cáncer de mama metastásico, en tanto que en los Estados Unidos le fue retirado el registro de la FDA, así como en Colombia).

Otras drogas antiangiogénicas incluyen el Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Sorafenib y Regorafenib. Estas son inhibidores orales de la actividad tirosina kinasa de los receptores de VEGF. Estas moléculas tienen además otras actividades intracelulares como inhibición de otros receptores que tienen actividad tirosina kinasa con implicaciones para su eficacia y su perfil de toxicidad. El Pazopanib y Sunitinib

son las drogas de elección en cáncer de células renales metastásicas. Son drogas de segunda línea en tumores estromales gastrointestinales (GISTs) y sarcomas, respectivamente. El Sunitinib es también una droga altamente eficaz en tumores neuroendocrinos avanzados. El Sorafenib es activo en carcinoma hepatocelular avanzado, así como en cáncer bien diferenciado de tiroides refractario a la yodoablación. El Sorafenib es también una alternativa para carcinoma renal metastásico. El Axitinib es una alternativa para cáncer renal metastásico, en segunda línea. El Regorafenib es eficaz como última línea en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico, así como en GISTs metastásicos, refractarios a otros tratamientos. Estos agentes presentan las toxicidades de clase de los agentes antiangiogénicos. Además, exhiben otras toxicidades al ser “sucios”; es decir, inhiben otras enzimas sin efecto terapéutico pero con efectos clínicos indeseados. Estos incluyen: hipotiroidismo, prolongación del QT, exantemas, cambios en la coloración del cabello y la piel, diarrea, astenia, mielosupresión, reacciones cutáneas en las manos y en los pies. Estos efectos se reversan con la suspensión del medicamento, o la atenuación de la dosis.

Terapia anti EGFR

Otra diana importante en oncología es el receptor del factor de crecimiento epidérmico o EGFR (o Her1). Esta diana está implicada en un número importante de neoplasias epiteliales. El Cetuximab y el Panitumumab son anticuerpos monoclonales anti EGFR; el Erlotinib, Gefitinib y Afatinib son inhibidores orales de la actividad tirosina kinasa anti EGFR. La terapia anti EGFR es particularmente útil en pacientes con mutación constitutivamente activado del EGFR que se observa en casi el 20% de los adenocarcinomas del pulmón. En este grupo de pacientes, la administración de los inhibidores de tirosina kinasa de primera generación (Erlotinib o Gefitinib) o segunda generación (Afatinib) han demostrado incrementar la supervivencia libre de progresión en primera y segunda línea, respectivamente. El Cetuximab es una alternativa al platino como agente radiosensibilizante en cáncer localmente avanzado de cabeza y cuello. El Cetuximab y el Panitumumab son ambos eficaces en pacientes con cáncer del colon y recto metastásico que tienen la cascada intacta de la vía de señalización intracelular del EGFR (específicamente, sin mutación del oncogén RAS). Las toxicidades de estos agentes son diarrea y exantema. El exantema puede ser importante, es una reacción que se parece al acné pero los dermatólogos le dan otro nombre. Es importante tener el apoyo dermatológico cuando se usan estos medicamentos. La hipomagnesemia es un efecto particular del Cetuximab, y el síndrome de Stevens-Johnson ha sido descrito con el Panitumumab. La diarrea con el Afatinib puede ser muy pronunciada.

Terapia anti HER2

El receptore Her2 (Erb B2) es otro miembro de la superfamilia Her de receptores de membrana (como el EGFR) que están involucrados en la proliferación celular. La sobre-expresión de Her2 ocurre en 10-20% de las pacientes con cáncer de mama, y en

un porcentaje variable de pacientes con adenocarcinoma gástrico. Los tumores que sobre-expresan Her2 son más agresivos. El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal contra el Her2 que abroga su señalización e induce muerte de la células que lo expresan por citotoxicidad mediada por anticuerpos. El Trastuzumab es altamente eficaz como medicamento principal (junto con quimioterapia) en pacientes con cáncer de mama y de estómago que exhiben sobre-expresión del Her2. Su uso ha revolucionado el manejo del cáncer de mama, mejorando el pronóstico de este subgrupo de una forma dramática. La toxicidad principal del Trastuzumab es la disfunción miocárdica reversible. Es esencial la monitorización de la FEVI durante el tratamiento. Bien manejada, no debe causar dificultades reales a los pacientes. El Pertuzumab es otro agente anti Her2 que se une a otro dominio del receptor impidiendo la dimerización Her2-Her3 que es esencial para la amplificación de la señal proliferativa de esta vía de transducción de señales. La combinación de un taxano (Docetaxel) + Pertuzumab + Trastuzumab aumentó en forma dramática la supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico Her2+. El Lapatinib es un inhibidor oral de tirosina kinasa contra Her2 y EGFR que también es activo en pacientes con cáncer de mama y sobre-expresión del Her2. Es menos eficaz que el Trastuzumab. Se asocia a diarrea.

Inhibición de la mTOR

La mTOR es una enzima central en la vía de transducción de señales PIK3/AKT. La activación de la mTOR es importante para el fenotipo oncológico de tumores como el carcinoma de células renales, tumores neuroendocrinos y cáncer de mama. El Everolimus es un inhibidor oral de la mTOR que está indicado en cáncer de células renales que hayan progresado a agentes antiangiogénicos. También se recomienda en tumores neuroendocrinos metastásicos, así como en cáncer de mama avanzados que perdieron la sensibilidad a terapia antiestrogénica (hay evidencia de que revierte la sensibilidad de las células tumorales a las maniobras hormonales). La toxicidad más común son las úlceras en la boca (que pueden ser manejadas en forma proactiva con esteroides tópicos, antes de que sean demasiado sintomáticas), astenia, trastornos metabólicos como hiperglicemia y dislipidemia, e inmunosupresión leve. La pneumonitis es un efecto potencialmente delicado de estos agentes que se revierte con facilidad con esteroides sistémicos y la suspensión temporal del Everolimus. Si no se identifica a tiempo, puede ser fatal. Afortunadamente, es poco frecuente y fácil de identificar (tos y disnea en paciente que está recibiendo Everolimus, se observa infiltrado característico en el TACAR).

Anti CD20

Los linfocitos B maduros exhiben CD20 en la membrana celular. La mayoría de las neoplasias linfoides (linfomas no Hodgkin, leucemias linfocíticas crónicas, macroglobulinemia de Waldenstrom) son neoplasias CD20 positivas. Esta característica es aprovechada por el Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD20. La incorporación de la terapia anti CD20, sólo o en combinación con otros agentes

antineoplásicos es una de las grandes conquistas de la hematología oncológica. R-CHOP, RB, R-CVP, etc son esquemas que incluye el Rituximab (de allí la R). La susceptibilidad a las infecciones es la toxicidad más común, pero no se observa a menudo.

Terapia anti BCR/ABL

El gen de fusión BCR/ABL es la característica molecular de la leucemia mieloide crónica, así como de algunas leucemias agudas. La ABL es una tirosina kinasa citosólica que tiene un sinnúmero de dianas. La resultante es una gran proliferación celular. El Imatinib, Nilotinib, Dasatinib y otros agentes orales han demostrado una excelente actividad anti BCR/ABL causando silenciamiento en las células tumorales con unas respuestas extraordinarias en leucemia mieloide crónica fase crónica. El uso de estos medicamentos convirtió esta enfermedad de mortal a crónica con expectativas de vida de décadas cuando antes eran de unos pocos años. El Imatinib tiene también actividad en GISTs metastásicos, constituyendo la primera línea de tratamiento para esta entidad. La diana molecular para los GISTs es el c-Kit, otra tirosina kinasa proliferativa que está constitutivamente activada en esta enfermedad. El Imatinib también inhibe el PDGFR-alpha que la segunda alteración molecular más común en GIST. El imatinib puede causar mielosupresión, hepatotoxicidad, edema, diarrea y cambios conjuntivales, así como disfunción miocárdica y prolongación del QT en unos pocos pacientes.

Inhibidores del ALK

Otra kinasa proliferante importante en algunos cánceres del pulmón de células no pequeñas y en un subgrupo de linfomas es la ALK. La fusión ALK/EML4 explica aproximadamente el 3% de los carcinoma de pulmón de células no pequeñas. La droga Crizotinib es un inhibidor del ALK que es altamente eficaz en este subgrupo de pacientes.

Inhibidores del BRAF

La mutación del BRAF V600E o V600K es una alteración conductora del fenotipo tumoral en aproximadamente 50% de los melanomas cutáneos malignos. En mucha menor proporción, esta mutación es importante en algunos pacientes con cáncer de colon y recto, así como en cáncer de tiroides, entre otros. Existen medicamentos que inhiben el BRAF como son el Vemurafenib y el Dabrafenib (éste último no disponible en Colombia). Como un mecanismo de resistencia a la terapia anti BRAF implica la hiperactivación del MEK que es otro elemento cascada abajo de la misma vía del BRAF, se ha explorado que el bloqueo dual BRAF/MEK es muy superior al bloqueo BRAF aislado en Melanoma Maligno con BRAF mutado. Los agentes anti-MEK son el Trametinib y el Cobimetinib (ninguno de los dos disponibles en Colombia, en este momento).

Inmunoterapia

Durante décadas utilizamos el interferón alfa y la interleucina 2 para el tratamiento de melanomas cutáneos y cáncer de células renales. Sin embargo, ambos medicamentos exhibían una modesta eficacia con alta toxicidad. Para efectos prácticos, la terapia con interleucina 2 es hoy parte de la historia. El interferón alfa se usa todavía como terapia adyuvante en melanoma de alto riesgo, pero esto también está cambiando con los nuevos agentes que vamos a mencionar en los siguientes apartes. El interferón se asocia a fiebre, mialgias, escalofríos, astenia, dislipidemia, alteraciones en la creatinina, enzimas hepáticas, depresión y mielosupresión. Sin embargo, todos estos efectos son reversibles a las pocas días de su suspensión. Los tratamientos prolongados con interferón requieren de pacientes muy motivados.

El Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la CTLA4, restituyendo la respuesta antitumoral de los linfocitos T. El Ipilimumab ha demostrado incrementar la supervivencia, y hasta la curación en una minoría de pacientes con Melanoma Metastásico. Este medicamento se administra por la vena cada 3 semanas por 4 dosis. Como efectos secundarios, el Ipilimumab puede desencadenar importantes fenómenos autoinmunes con daño de órgano endocrino, colitis con perforación, entre otros. También puede causar infiltrados linfocitarios que dan imágenes similares a tumores en los TACs y RM, fenómeno denominado pseudoprogresión. Sin embargo, una pseudoprogresión en un sitio crítico de enfermedad puede causar graves perjuicios. Hay que estar familiarizados con el manejo de esta medicación.

Para el futuro próximo, esperamos el ingreso de los inhibidores de PD-1, otros reactivadores de la respuesta inmune celular que tienen aún más potencia que el ipilimumab en melanoma, con menor toxicidad. Los que están próximos a ser incorporados a nuestro armamentario son Nivolumab y Pembrolizumab. Estas drogas obtienen control neoplásico en un buen porcentaje de pacientes con Melanoma Maligno, Carcinoma escamocelular de pulmón, Carcinoma no escamocelular de células no pequeñas del pulmón, neoplasias avanzadas con inestabilidad microsatelital, hepatocarcinoma refractarios a sorafenib y, posiblemente en el futuro, muchas más indicaciones.

Versión creada 07.2015. Revisión 31.01.2016

Apuntes sobre cáncer de mama para estudiantes de medicina

El cáncer de mama es particularmente común en países avanzados, lo es ya también en Colombia. Aproximadamente 30% de los cánceres no cutáneos en mujeres son cáncer de mama. Avances en su manejo a través de los años ha disminuido su letalidad.

Consideraciones genéticas

Menos de 10% de los cánceres de mama son explicables por mutaciones en líneas germinales. La Mutación del BRCA1 (un factor de transcripción que funciona como TSG, 17q21) es común en pacientes judías Azkenazis, y su presencia significa un riesgo de cáncer de mama en la vida cercano al 100%, así como riesgo de cáncer de ovario en un 50% (en varones aumenta el riesgo de cáncer de mama y próstata). La Mutación del BRCA2 (13q12) incrementa también el riesgo de cáncer de mama en hombres y mujeres. El síndrome de Li-Fraumeni se asocia a cáncer de mama, osteosarcomas, entre otros, se explica por la pérdida del p53 en línea germina. Así mismo, la pérdida en la línea germinal del PTEN también aumenta el riesgo de cáncer de mama. Ambos son muy raros. Las mutaciones adquiridas (somáticas) en cáncer de mama son mucho más comunes, y afectan el p53 (40%), PTEN (10%), amplificación del Her2 (10-25%), mutación del PIK3Ca (menos del 5%), entre otros. De estas, sólo la amplificación del Her2 ha sido objeto de manipulación farmacológica exitosa en pacientes con cáncer de mama.

Epidemiología

El cáncer de mama es una enfermedad dependiente de hormonas femeninas. Los varones tienen 150 veces menos riesgo de cáncer de mama que las mujeres. Se considera que la exposición durante la vida a estrógenos no opuestos es el factor de riesgo determinante en el desarrollo de 70-80% de los cánceres de mama. El riesgo de cáncer de mama se ve disminuido en: 1. Menarca mayor de 16 (50-60%), 2. Primer hijo antes de los 18 (35%) y 3. Menopausia antes de los 42 años (30-40%). El riesgo de cáncer de mama en mujeres norteamericanas es 1/9. Este riesgo mucho menor en mujeres asiáticas que viven en Asia. Cuando emigran, sin embargo, adquieren progresivamente el riesgo similar a las norteamericanas. Se considera que es por el incremento en talla y tamaño que son determinantes a su vez de comportamiento hormonal.

El impacto de la dieta en el riesgo de cáncer de mama ha sido difícil de esclarecer. Basta con decir que cualquier dieta que genere un balance energético positivo va a fomentar el riesgo de cáncer de mama por múltiples mecanismos. Especialmente, los que tienen que ver con la activación estrogénica.

El alcohol incrementa levemente el riesgo de cáncer de mama. La aspirina lo disminuye en forma también leve. Ninguno de estos factores debe ser modificado sólo por el riesgo de cáncer de mama.

El uso de anovulatorios orales incrementa levemente el riesgo de cáncer de mama, que se compensa con la reducción en el riesgo de cáncer de ovario y endometrio.

La terapia de remplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas es un poderoso factor de riesgo para cáncer de mama. Se considera que 6 años de terapia de remplazo hormonal con estrógenos + progestágenos incrementa el riesgo en aproximadamente el doble (además, aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular; reduce fracturas por osteoporosis y el riesgo de cáncer de colon).

Radiación torácica clínicamente significativa (ie, tratamiento de linfoma) se asocia a un gran incremento en el riesgo de cáncer de mama.

Evaluación de masas mamarias

La mama debe ser examinada pues la detección precoz del cáncer de mama puede salvar una vida. Muchos recomiendan la práctica del autoexamen mamario como una estrategia de detección precoz (incluyendo el autor en Harrison's). No existe evidencia científica de que el autoexamen sea útiles. Prácticamente todos los cánceres de mama se diagnostican por biopsia de lesión mamaria detectada por examen clínico o mamografía.

Caso 1 - Masa palpable

Cuando hay una masa palpable se debe considerar el diagnóstico de cáncer de mama. Voy a resumir aquí las consideraciones puntuales más relevantes sobre este punto.

1. Si la masa ocurre en mujeres premenopáusicas, se puede debe investigar si persiste luego un ciclo menstrual (examinar 5-7 días después de menstruación).
2. Toda masa de reciente aparición en mujeres postmenopáusicas debe ser considerada potencialmente seria.
3. Se recomienda mamografía diagnóstica como el primer examen a realizar. Debemos tener en cuenta que una mamografía negativa (ie, normal) no descarta investigación adicional cuando tenemos una masa palpable. La mamografía nos informa sobre calcificaciones, lesiones sólidas, presencia de espiculaciones, retracciones o distorsiones. La mamografía permite planear el sitio de la biopsia.
4. Si la mamografía es negativa, se puede practicar ecografía mamaria que permite establecer si la lesión es sólida o quística. Si la lesión es sólida, hay que considerarla potencialmente tumoral y requiere de biopsia. Si la lesión es quística, se puede considerar una aspiración con aguja fina, y configurar el diagnóstico de condición fibroquística a cualquier líquido siempre y cuando no sea sangre.
5. En caso de que la clínica, mamografía, ecografía o aspiración no nos clarifiquen el diagnóstico, se recomienda una biopsia core por tru-cut dirigida por ecografía o estereotáctica según el caso.

Caso 2 - Anormalidades en mamografía

Con la implementación de mamografía de tamizaje, una gran parte de los diagnósticos de cáncer de mama son detectados en consecuencia. Las mamografías se clasifican según su potencial de malignidad en Bi-Rads 1: negativa, Bi-Rads 2: anomalías no sugestivas de malignidad, Bi-Rads 3: malignidad poco probable (riesgo de malignidad 3%), Bi-Rads 4: lesiones sospechosas de malignidad (aproximadamente 20% de malignidad), y Bi-Rads 5: lesiones altamente sospechosas de malignidad (más de 30% de probabilidad de malignidad). En general, se recomienda biopsia core (ie, tru-cut) en las pacientes con Bi-Rads 4-5. Para las mamografías Bi-Rads 1-2, se recomienda continuar con el seguimiento usual. Se recomienda investigación adicional para las mamografías Bi-Rads 3. Esta investigación puede incluir ecografía mamaria, RM, o biopsia (o varias de las anteriores).

Tamizaje

Desde hace décadas se recomienda mamografía cada 1-2 años a partir de los 40 años de edad (hasta los 70, aproximadamente) como la estrategia de tamizaje. Muchos consideran que gran parte del incremento en la supervivencia de mujeres con cáncer de mama en países avanzados se debe a que la mamografía de tamizaje detecta una alta proporción de cánceres en etapas tempranas, curables. La discusión ya no es sólo científica, sino política. Como casi todo lo político, es cuestión de bandos. Así que tomo el mío. Yo me inclino a que la preponderancia de la evidencia es a favor de una reducción del riesgo de muerte por cáncer de mama cuando se usa tamizaje. La magnitud de la reducción es de aproximadamente 25%. No puedo desconocer, sin embargo, la gran cantidad de falsos positivos con sus implicaciones en sufrimiento, procedimientos y costos que son inducidos por la mamografía masiva. Sólo 1 mamografía en 5 que va a biopsia es positiva para malignidad.

Con todo y lo malita que es, la mamografía es lo menos malo. La ecografía mamaria no es eficaz. La RM tiene alta sensibilidad pero pobre especificidad, y se reserva como estrategia de tamizaje en poblaciones especiales de altísimo riesgo como portadoras de mutaciones germinales BRCA1/BRCA2, radiación torácica significativa, etc.

Maniobras de estadificación

Como en otros tumores, una evaluación de la extensión de la enfermedad ANTES del tratamiento definitivo nos permite diseñar un mejor plan. El cáncer de mama tiende a diseminarse a los ganglios linfáticos axilares, mamilarios internos y supraclaviculares ipsilaterales, pulmón, hígado y huesos. Por ello se recomiendan imágenes como: mamografía (si no la hay), ecografía axilar (con biopsia por aguja fina de los ganglios sospechosos), una imagen del tórax, otra imagen del hígado, y una imagen del esqueleto. Para la inmensa mayoría de pacientes con cáncer de mama, unos rayos X de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea son las maniobras que se realizan. En mi práctica reservo esta investigación para tumores de menos de 2 cm, sin compromiso clínico axilar. Para pacientes con tumores de más tamaño, utilizo un TAC

de tórax (con extensión al hígado, por supuesto) en vez de la radiografía y ecografía hepática, además de la gammagrafía ósea. Para pacientes con estadios III (localmente avanzados), utilizo PET-CT pues en este grupo de pacientes se encuentran metástasis a distancia en aproximadamente la mitad de los casos, estableciendo en forma precisa y precoz los alcances y limitaciones del tratamiento que se va a realizar. Dependiendo de la presentación clínica de la paciente, se pueden indicar otras imágenes (ie, RM de cráneo si hay síntomas neurológicos).

TNM – Cáncer de mama

La clasificación del TNM es esencial para el ejercicio oncológico contemporáneo. La versión 7 de la AJCC TNM Staging System de 2009 es considerablemente más refinada que la anterior (de 2002). Este documento tiene como objetivo educar al lector sobre los cambios más importantes de esta nueva versión para el tumor en cuestión, seguido por casos clínicos que ilustren algunos puntos específicos de importancia (y que pueden generar confusión) en el proceso clínico rutinario. Todo el material aquí utilizado es extractado de la <http://www.cancerstaging.org> (visitado en 05/01/2011), incluyendo los casos clínicos (lo único que cambié fueron las edades de las pacientes, pues me dio pena cuando el caso 1 fue de una señora de 85 años a la que le encontraron su neoplasia en mamografía de tamizaje, Teniendo en cuenta que en Colombia el 70% de las pacientes llegan antes de los 60 años con tumores del tamaño de las torres gemelas sin haber recibido una sola mamografía en toda la vida). Adiciono al final del documento una copia del poster TNM para el tumor en cuestión, también disponible en la misma página. Cualquier error de traducción es, por supuesto, mío.

Resumen de cambios al sistema de clasificación de tumores de la AJCC TNM 6ª a la AJCC TNM 7ª – Cáncer de mama

T

Estimación del tamaño

En la nueva versión del TNM (1) se identifican modalidades de imagen que pueden ser usadas para estimar el tamaño tumoral, incluyendo mamografía, ecografía y resonancia magnética. (2) Se hacen recomendaciones específicas: 1. La medición microscópica es la forma más precisa y preferida para establecer el pT en los tumores que son incluidos en su totalidad en un solo bloque de parafina. 2. La medición macroscópica es la forma más precisa y preferida para la estimación del pT para aquellos tumores que requieren más de un bloque de parafina. (3) Para la medición del tumor después de tratamiento neoadyuvante, se recomienda la más precisa combinación de la medición macroscópica y microscópica de la patología, para cada caso. (4) Se recomienda hacer el mejor estimativo del tamaño tumoral posible con el análisis histológico en aquellos tumores que no sean evaluables clínicamente.

Carcinomas no invasores

Con respecto a los cánceres no invasores: 1. Se clarifica que sólo el carcinoma ductal in-situ o el carcinoma lobulillar in-situ se clasificarían como Tis (DCIS, LCIS, respectivamente). 2. Se ratifica la no aceptación generalizada del uso de DIN y LIN para las neoplasias intraepiteliales ductales y lobulillares, respectivamente. 3. De igual forma, la enfermedad de Paget sólo puede clasificarse como Tis(Paget) si no hay NINGÚN carcinoma in-situ o invasor asociado. Si hay enfermedad de Paget asociada a cualquier otro cáncer, se debe clasificar éste de acuerdo al T de la neoplasia no Paget. 4. También se recomienda medir el tamaño de los cánceres no invasores – pese a que no cambia la estadificación – pues influyen en su manejo. Se acepta que la estimación del tamaño del carcinoma lobulillar in-situ (LCIS) puede ser difícil. 5. Se corrobora que el pronóstico del carcinoma de mama microinvasor es muy bueno. Sin embargo, el impacto clínico de la enfermedad microinvasora multifocal no está claramente elucidado actualmente.

Carcinomas invasores

Se puede establecer multicentricidad en el mismo cuadrante si se demuestra que son distintos macroscópicamente con las modalidades clínicas y patológicas disponibles. Se recomienda establecer el grado histológico de todos los tumores invasores utilizando el sistema Nottingham (la modificación del Elston-Ellis del sistema de gradación de Scarff-Bloom-Richardson)

Carcinoma inflamatorio

Se conserva el término “carcinoma inflamatorio” restringido a los casos con los cambios cutáneos característicos que comprometen 1/3 o más de la piel de la mama. La invasión tumoral de los linfáticos dérmicos apoya su diagnóstico, pero no es necesario. Por otro lado, la invasión tumoral de los linfáticos dérmicos sin los cambios cutáneos característicos es insuficiente para establecer “carcinoma inflamatorio”.

N

Células tumorales aisladas (itc)

Se clasifican como células tumorales aisladas a agrupaciones de células tumorales que miden menos de 0.2 milímetros; o a grupos de células no confluentes o casi confluentes de células que no excedan 200 células en un solo corte histológico de un ganglio linfático.

Ganglio centinela (sn)

Se puede utilizar cuando se identifican hasta 5 ganglios centinelas en el análisis patológico macroscópico.

Micrometástasis (mi)

Los pacientes con carcinoma de mama estadio I se han subdividido a estadio IA y estadio IB. Los estadios IB incluyen tumores pequeños (T1) con micrometastásis ganglionares exclusivas en los ganglios linfáticos (N1mi)

M

Se crea una nueva categoría M0(i+), definida por la presencia de células tumorales detectables en la médula ósea, células tumorales circulantes, o células tumorales encontradas incidentalmente en otros órganos que no excedan 0.2 milímetros. La presencia de estas células no cambian el estadio, a menos que sean detectables clínica o radiológicamente.

Post-terapia neoadyuvante (yc o yp-TNM)

Se recomienda utilizar el T clínico establecido ANTES del tratamiento en aquellas pacientes que reciben terapia preoperatoria. La evaluación de la terapia neoadyuvante se basa en la medición clínica o con imágenes (ycT), o patológica (ypT).

A todo N se le debe establecer cómo fue obtenido: clínico, aspiración con aguja fina, biopsia por tru-cut, o biopsia de ganglio centinela.

Se define el ypT (T patológico post-tratamiento) por el foco de tumor más grande establecido por histopatología. Se debe indicar la presencia de múltiples focos tumorales, cuando los haya.

Se define como ypN0(i+) a la presencia de nódulos metastásicos en ganglios linfáticos que no excedan 0.2 mm de diámetro, en pacientes que recibieron terapia sistémica neoadyuvante. Estas pacientes no se consideran respuestas patológicas completas (pCR).

Se recomienda obtener una descripción del grado de respuesta a la terapia neoadyuvante (completa, parcial, no respuesta) además de la respuesta patológica (yp). Se debe indicar cómo se definió la respuesta (examen físico, imágenes o patología).

Se considera M1 (y por lo tanto estadio IV) a aquellas pacientes que tengan evidencia clínica o radiológica de metástasis, con o sin biopsia, antes de la terapia sistémica neoadyuvante, independiente de su estado DESPUÉS de la terapia sistémica neoadyuvante.

Caso 1

Mujer de 58 años, a quien se le encuentran acúmulos de microcalcificaciones sospechosas de 5 mm en mamografía de tamizaje. Al examen clínico, no se encuentra ninguna anormalidad en mama, axila, o a distancia. Se practica una biopsia esterotáctica (core needle) que muestra un carcinoma ductal in-situ, patrón cribiforme y sólido, grado nuclear 2, receptores de estrógenos y progesterona positivos.

Comentario

La estadificación clínica se hace utilizando las maniobras clínicas como examen físico, imágenes, y la biopsia diagnóstica con el propósito de seleccionar el tratamiento adecuado, y estimar el pronóstico.

Clasificación de TNM clínico

DCIS de 0.5 cm por mamografía, sin compromiso axilar por clínica. Se trata de un Tis N0 M0 – Estadío 0. La evaluación de la axila fue clínica. Otras variables importantes: No enfermedad de Paget asociada, receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona positivos, HER2 no realizado.

Continuación caso 1.

Se le practica una lumpectomía sin evaluación de ganglios axilares. Se encuentra un DCIS, patrón cribiforme, grado nuclear 2. También se encuentra un carcinoma ductal infiltrante de 1 mm, grado 1 por el Scarf-Bloom-Richardson, con márgenes más estrecho de 5 mm, HER2 negativo.

Comentario

La estadificación patológica utiliza la información obtenida durante la estadificación clínica suplementada o modificada por la información obtenida durante la cirugía y el estudio de patología. El propósito de la evaluación patológica es incrementar la precisión pronóstica y para calcular los desenlaces principales.

Clasificación de TNM patológico

DCIS de 0.5 cm, con carcinoma ductal infiltrante de 1 mm, sin evaluación ganglionar axilar. La evaluación patológica correcta es pT1mi pNX cM0 – Estadío desconocido.

Comentario

Es pT1mi porque hubo microinvasión definida como tumor invasor de hasta 1 mm de diámetro (incidentalmente, cuando hay más de un foco de microinvasión se debe agregar m así: pT1mi(m), o el número de focos así: pT1mi(3), si son 3).

Es pNX porque no se hizo una evaluación patológica de la axila.

Se debe usar la evaluación clínica de M (cM0 en este caso) cuando no hay confirmación patológica de metástasis.

Conclusión

Estadío clínico: Tis N0 M0 – Estadío 0

Estadío patológico: T1mi NX cM0 – Estadío desconocido.

Comentario

Las clasificaciones clínicas y patológicas tienen propósitos diferentes y por lo tanto pueden ser distintas en un mismo paciente. No cambie la estadificación clínica basado en los resultados de estadificación patológica. La estadificación clínica utiliza información ANTES del tratamiento, para guiarlo. La estadificación patológica complementa la información clínica con los hallazgos de la cirugía y la patología definitiva, para evaluar desenlaces como la supervivencia.

Caso 2

Mujer de 52 años de edad que notó una masa no dolorosa en el cuadrante superior externo de mama derecha. La mamografía mostró una densidad de 3.9 cm de diámetro en el cuadrante superior externo derecho. La ecografía mamaria mostró una lesión de 3.8 cm, sin compromiso axilar. Se le practica una biopsia guiada por ecografía que muestra un carcinoma ductal infiltrante grado 3 de Scarf-Bloom-Richardson, receptores de estrógeno positivo, receptores de progesterona positivo, HER2 negativo por inmunohistoquímica.

Comentario

La estadificación clínica se hace utilizando las maniobras clínicas como examen físico, imágenes, y la biopsia diagnóstica con el propósito de seleccionar el tratamiento adecuado, y estimar el pronóstico.

Clasificación de TNM clínico

Carcinoma ductal infiltrante de 3.9 cm, sin compromiso axilar por clínica e imagen. T2 N0 M0 – Estadío IIA

Continuación caso 2

La paciente rechaza la opción de quimioterapia neoadyuvante. Se le practica una cuadrantectomía con ganglio centinela. Hallazgos operatorios: los ganglios centinela fueron negativos en la biopsia por congelación. No se realizó vaciamiento ganglionar axilar. La patología definitiva mostró un carcinoma ductal infiltrante, grado 3 de Bloom y Richardson, con compromiso tumoral de los linfáticos dérmicos, margen más estrecho de 4 mm. Los ganglios linfáticos axilares fueron negativos para hematoxilina y eosina. Se establece un grupo de células tumorales aisladas (ITC) de menos de 0.1 mm de diámetro por inmunohistoquímica para citoqueratina.

Comentario

La estadificación patológica utiliza la información obtenida durante la estadificación clínica suplementada o modificada por la información obtenida durante la cirugía y el estudio de patología. El propósito de la evaluación patológica es incrementar la precisión pronóstica y para calcular los desenlaces principales.

Clasificación de TNM patológico

Carcinoma ductal infiltrante de 4.1 cm, con un ganglio centinela en el que se encontró un grupo de células tumorales aisladas de menos de 0.1 mm por inmunohistoquímica. pT2 pN0(i+) cM0, estadio IIA.

Comentario

Es pT2 porque la definición de pT4 por compromiso de piel requiere del compromiso de TODO el espesor cutáneo, incluyendo epidermis. El compromiso dérmico aislado es insuficiente para modificarlo.

Es pN0(i+) en ganglio centinela por inmunohistoquímica. Las células tumorales aisladas rara vez tienen evidencia de actividad maligna.

Es cM0 porque no hay evidencia patológica de metástasis. En la clasificación del M siempre se utiliza la obtenida en la fase clínica, a menos que haya corroboración histológica de metástasis.

Conclusión

Estadio clínico: T2 N0 M0 – Estadio IIA

Estadio patológico: T2 N0(i+) cM0 – Estadio IIA

Comentario

Las clasificaciones clínicas y patológicas tienen propósitos diferentes y por lo tanto pueden ser distintas en un mismo paciente. No cambie la estadificación clínica basado en los resultados de estadificación patológica. La estadificación clínica utiliza información ANTES del tratamiento, para guiarlo. La estadificación patológica complementa la información clínica con los hallazgos de la cirugía y la patología definitiva, para evaluar desenlaces como la supervivencia.

Caso 3

Mujer de 43 años de edad que notó una masa no dolorosa en el cuadrante superior externo de mama derecha. El examen físico muestra una lesión de 3.5 cm, con múltiples ganglios linfáticos axilares aumentados de tamaño, móviles. La mamografía muestra una lesión mamaria de 3.8 cm; la ecografía mamaria muestra una lesión de 4 cm, con un ganglio axilar sospechoso de malignidad de 1.5 cm de diámetro. Se le practica biopsia de la lesión mamaria y axilar guiada por ecografía. Se establece un carcinoma ductal infiltrante, grado 3 de Scarf-Bloom-Richardson, triple negativo (negativo para receptores de estrógeno, progesterona y HER2). La patología del ganglio linfático es positivo para carcinoma ductal infiltrante.

Comentario

La estadificación clínica se hace utilizando las maniobras clínicas como examen físico, imágenes, y la biopsia diagnóstica con el propósito de seleccionar el tratamiento adecuado, y estimar el pronóstico.

Clasificación de TNM clínico

Carcinoma ductal infiltrante de 4 cm, con compromiso axilar por clínica, imagen y patología. T2 N1 M0 – Estadío IIB.

Continuación caso 3

Se le ofrece quimioterapia neoadyuvante basados en el tamaño tumoral, la negatividad para hormonas y HER2, y por la presencia de compromiso axilar. Cuatro meses después de iniciada la terapia desaparece toda evidencia de enfermedad por clínica y por imágenes. Se considera que hay una respuesta completa. Se le realiza una cuadrantectomía alrededor del clip de marcación, y vaciamiento ganglionar de los niveles I y II de la axila ipsilateral. La patología muestra un fibrosis de fondo (efecto de quimioterapia), y la presencia de múltiples focos de carcinoma ductal infiltrante, ninguno de más de 3 mm. Los márgenes son negativos para compromiso tumoral, el más estrecho es de 4 mm. Se obtienen 13 ganglios axilares, 2 con fibrosis (efecto de quimioterapia). Todos los ganglios son negativos para compromiso tumoral, excepto por focos de carcinoma ductal infiltrante de <0.2 mm en cada uno de los 2 ganglios linfáticos con fibrosis.

Comentario

La estadificación patológica utiliza la información obtenida durante la estadificación clínica suplementada o modificada por la información obtenida durante la cirugía y el estudio de patología. El propósito de la evaluación patológica es incrementar la precisión pronóstica y para calcular los desenlaces principales. El yp evalúa la respuesta a la terapia sistémica neoadyuvante.

Clasificación de TNM patológico

Focos de carcinoma ductal infiltrante residual microscópico, ninguno mayor de 3 mm y focos microscópicos de carcinoma ductal infiltrante en cada uno de 2 ganglios linfáticos, ninguno mayor de 0.2 mm. ypT1a(m) ypN0(i+) cM0 – estadío yp IA.

Comentario

Es ypT1a(m) porque hay múltiples focos de tumor infiltrante miden entre 0.1mm y 5 mm (pT1a(m)) luego de terapia neoadyuvante (designación y). No se suman los diámetros de los tumores aislados para la clasificación del pT. El prefijo y se utiliza en la clasificación del estadío para denotar terapia sistémica neoadyuvante. Los criterios para i+ son los mismos luego de terapia neoadyuvante que cuando no los hay (<= 0.2 mm). Sin embargo, ypN0(i+) no se consideran respuesta patológica completa en la axila.

Conclusión

Estadío clínico: T2 N1 M0 – Estadío IIB

Estadío patológico: ypT1a(m) ypN0(i+) cM0 – Estadío yp IA

Comentario

Las clasificaciones clínicas y patológicas tienen propósitos diferentes y por lo tanto pueden ser distintas en un mismo paciente. No cambie la estadificación clínica basado en los resultados de estadificación patológica. La estadificación clínica utiliza información ANTES del tratamiento, para guiarlo. La estadificación patológica complementa la información clínica con los hallazgos de la cirugía y la patología definitiva, para evaluar desenlaces como la supervivencia. También sirve para evaluar la respuesta al tratamiento.

Tratamiento del cáncer de mama

Este documento está dirigido a estudiantes de medicina, así que las afirmaciones que siguen son simplificaciones que describen las estrategias que utilizamos.

Variables que determinan el tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento se debe tener clara la edad y comorbilidades de la paciente, así como el TNM/estadío clínico (obtenido por el examen clínico y estudios con imágenes), así como las variables biológicas relevantes del carcinoma. Quiero detenerme en las variables biológicas relevantes de los carcinoma de mama, pues estos se han convertido en guías esenciales para definir tratamientos y establecer el pronóstico. El cáncer de mama más común es un adenocarcinoma ductal infiltrante. Se debe esclarecer si tiene receptores hormonales para estrógeno, progesterona, sobre-expresión del Her2, índice de proliferación (Ki67), así como su grado histológico, y presencia o no de invasión vascular o linfática (si es posible). Prácticamente todos estos parámetros se pueden establecer con una biopsia core, y por ello no se recomienda diagnóstico con citología que es limitada. Desde el punto de vista biológico el cáncer de mama se subdivide en 5 tipos: Luminal A, Luminal B, Her2, Normal y Basal. Sin embargo, desde el punto de vista operativo, esta clasificación sólo puede ser establecida en centros que tengan disponibilidad de perfiles de expresión génica. Para los demás, nos tenemos que contentar con una clasificación pragmática que nos permite diseñar tratamientos en forma satisfactoria y que se basa en los parámetros arriba mencionados.

Luminal A: tienen receptores de estrógeno positivos (más de 10%), receptores de progesterona positivos (más de 10%), grado 1 o 2, Her2 negativo, Ki67 con baja proliferación.

Luminal B: tienen receptores hormonales positivos o discordantes (positivos los de estrógeno y negativos los de progesterona), tienden a ser de mayor grado (grado 2/3), Her2 negativo y Ki67 con alta proliferación (mayor de 14%).

Her2: tienen Her2 sobre-expresado 3+ por inmunohistoquímica, o por FISH. Pueden tener receptores hormonales positivos o negativos, tienden a ser de alto grado, y tienden a tener alta proliferación (Ki67 elevado).

Triple-negativos: las células tumorales son negativas para estrógeno, progesterona y Her2 (por eso son TRIPLE NEGATIVOS). Tienden a ser de alto grado, con alta tasa de proliferación. Aunque hay considerable controversia sobre este punto en particular, yo tiendo a incluir a mis pacientes con expresión pobre de receptores hormonales (menos de 10%) en este grupo. En los Estados Unidos se considera positivo cualquier expresión de receptores hormonales en 1% o más de las células tumorales. En Europa, se consideran positivos sólo si hay expresión en 10% o más de las células tumorales. El tema va más allá de las preferencias pues los tumores con poca expresión de receptores hormonales no responden bien a la hormonoterapia.

Entre el 60-70% de las pacientes son luminales A o B, 10-25% son Her2+, y aproximadamente 15% son triple negativas. Esta clasificación nos permite saber qué terapias sistémicas pueden ser utilizadas. Los tumores Luminales A/B tienden a responder a terapia endocrina (ie, antiestrógenos). La terapia anti-Her2 es inmensamente eficaz en pacientes con sobre-expresión de este oncogén. Los pacientes con enfermedad triple negativa sólo pueden ser tratados con quimioterapia, pues no se ha identificado terapia "dirigida" que sea eficaz. La quimioterapia citotóxica es bastante activa en tumores triple negativos y Her2+, pero tiende a serlo menos en luminales.

Quiero resaltar aquí que esta clasificación pragmática no se correlaciona bien con la basada en los perfiles de expresión genética. Por ejemplo, en los perfiles de expresión genética hay un porcentaje de tumores luminales B que exhiben sobre-expresión del Her2. No todos los pacientes con enfermedad triple negativa son de tipo basal. Lamento la confusión, pero así son las cosas.

Enfermedad temprana - Estadíos I y II

Terapia loco-regional

Se recomienda mastectomía o cirugía preservadora de la mama. Recientemente, se establece que el afeitado de la cavidad tumoral durante la cirugía aumenta el control local cuando se hace cirugía preservadora de mama (Junio, 2015). Cuando no hay compromiso ganglionar axilar obvio (ni por ecografía axilar), se recomienda la evaluación del ganglio centinela axilar para definir si se requiere vaciamiento ganglionar (en caso positivo), o no (en caso negativo, y algunas situaciones especiales de ganglio positivo). Cuando se opta por cirugía preservadora de la mama, se debe

completar el tratamiento locoregional con radioterapia, pues con esta modalidad se disminuye el riesgo de recaída local.

Se recomienda también radioterapia postoperatoria después de mastectomía en pacientes que tienen factores de riesgo para recaída local: tumor grande (más de 5 cm), compromiso ganglionar axilar, invasión vascular o linfática por células tumorales y márgenes estrechos. Recientemente, algunos advocan radioterapia axilar en pacientes con ganglio centinela axilar positivo a quienes no se le realizó vaciamiento ganglionar.

Terapia sistémica adyuvante

Se define como terapia adyuvante al tratamiento sistémico administrado después de terminada la terapia locorregional definitiva, y en ausencia de enfermedad metastásica establecida. Se denomina neoadyuvante, el mismo tratamiento administrado ANTES de la terapia locorregional definitiva. La terapia adyuvante se administra con la esperanza de erradicar la enfermedad micrometastásica que queda después de la cirugía.

En general se recomienda terapia adyuvante en pacientes que tienen riesgo sustancial de recaída de la enfermedad.

Se consideran pacientes con alto riesgo de recaída aquellas que tienen compromiso ganglionar axilar, tumores de gran tamaño (más de 2 cm), enfermedad triple negativa (y tumores de más de 5 mm), Her2+ (en tumores de más de 5 mm). Para estas pacientes indico terapia sistémica que incluye quimioterapia y terapia anti Her2 y/o antiestrogénica, si aplican.

Para pacientes que tienen tumores pequeños (menores o igual a 2 cm), receptores hormonales positivos, Her2 negativo, y sin compromiso ganglionar axilar, realizo una prueba genómica de recurrencia. En caso de este test me muestre un alto riesgo, procedo a realizar quimioterapia seguido por terapia hormonal. En caso de que el riesgo sea bajo recomiendo sólo terapia hormonal, sin quimioterapia. Pese al uso de las pruebas genómicas, existen situaciones grises en las que no se puede adjudicar un riesgo alto o bajo. Para estas recomiendo practicar una quimioterapia de menor toxicidad seguida por terapias hormonales.

El tipo de quimioterapia también varía según estos parámetros. Para las pacientes con el riesgo más alto, se usa quimioterapia basadas en antraciclinas por 3 meses, seguido por otros tres meses de taxanos. Para pacientes con tumores menores de 3 cm, Her2+ sin compromiso ganglionar axilar se puede usar 3 meses de taxanos concomitantes con el inicio de 1 año de trastuzumab, terapia anti-Her2. Para pacientes con enfermedad triple negativa se utilizan la misma quimioterapia basada en antraciclinas pero administrada en forma más compacta ("dosis densa") y se agrega con frecuencia

carboplatino al taxano en la siguiente fase del tratamiento. Estas pacientes no se benefician de manipulaciones hormonales.

La quimioterapia neoadyuvante puede aumentar la probabilidad de obtener una preservación de la mama, pero no mejora - ni empeora - la supervivencia. Las pacientes que obtienen respuesta completa (desaparición de la neoplasia) con esta modalidad tienen mejor pronóstico que las demás. Dada la agresividad de la enfermedad triple negativa, tiendo a utilizar quimioterapia neoadyuvante en este grupo de pacientes, independientemente de si se va a intentar preservación de la mama o no.

Los esquemas con antraciclinas más comunes son AC, FAC, EC y FEC, donde A es doxorrubicina, C es ciclofosfamida, F es fluoruracilo y E es epirrubicina. Estos esquemas tienen un potencial emetogénico medio-alto, y requieren de terapia antiemética profiláctica agresiva; causan además alopecia, mielosupresión, astenia, adinamia. Tanto la doxorrubicina como la epirrubicina son altamente vesicantes. Para poderla administrar en dosis densa hay que adicionarle factor estimulante de colonias. Las toxicidades a largo plazo más preocupantes incluyen el riesgo de cardiopatía (1/200) y neoplasias mieloides incluyendo mielodisplasias y leucemias secundarias (1/2000). La cardiotoxicidad por antraciclinas es irreversible. Algunos piensan que la epirrubicina es menos cardiotoxica que la doxorrubicina.

Los taxanos son venenos de microtúbulos que causan muerte celular impidiendo la apoptosis. En este grupo están el paclitaxel y el docetaxel. La eficacia de ambos es más o menos la misma (siempre y cuando el paclitaxel se administre en forma semanal). Al igual que las antraciclinas, los taxanos causan alopecia y mielosupresión. En general, no causan tanta emesis, ni exhiben los riesgos de toxicidad cardíaca y de neoplasias secundarias que se observa con las antraciclinas. El paclitaxel se asocia a dolores osteoarticulares, reacciones infusionales, edema, y neuropatía periférica que puede persistir indefinidamente. El docetaxel causa más astenia, edema, reacciones cutáneas y mielosupresión que el paclitaxel.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que ataca las células que sobre-expresan el Her2. El Her2, o ErbB2, es una proteína de membrana con actividad tirosina kinasa en su dominio intracelular que causa activación de vías de señalización intracelular que culminar con proliferación celular. La adición de trastuzumab a pacientes con cáncer de mama Her2+ ha significado una revolución en su tratamiento, pues disminuye la probabilidad de recaída a la mitad (de la que sería sin este agente). La toxicidad más importante es la cardiotoxicidad, que ocurre en aproximadamente un 4% de las pacientes, y es reversible. No se debe administrar concomitante con antraciclinas pues se potencia la cardiotoxicidad de ambas. Por ello su uso se inicia sólo cuando se termina el tratamiento con antraciclinas.

La terapia hormonal adyuvante pivotea sobre el uso del tamoxifeno un SERM con actividad antiestrogénica en mama, inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) y ablación ovariaria (por cirugía, radiación o química).

El tamoxifén es un medicamento oral que tiene efectos antiproliferativos en el tejido mamario. Así mismo, afecta menos la pérdida de la masa ósea y mejora los parámetros lipídicos. Tiene efecto proliferativo en el endometrio, incrementando el riesgo de neoplasias endometriales, incluyendo el cáncer (0.75%/año). Además, incrementa el riesgo de cataratas, trombosis venosas y cerebrales. El aumento de peso y los síntomas vasomotores son extraordinariamente comunes y molestos.

Los inhibidores de aromatasa sólo son eficaces en mujeres postmenopáusicas pues bloquean la formación de estrógenos a partir de los andrógenos adrenales que sucede por acción de la aromatasa periférica, una enzima que está en el tejido adiposo. Al igual que el tamoxifén, estos agentes causan síntomas vasomotores, pero no hay incremento en el peso. Muchas pacientes sufren de dolores osteoarticulares con estos agentes. La dislipidemia y la pérdida de la masa ósea son efectos indeseables con implicaciones clínicas potenciales. Los estudios con muchas miles de mujeres han demostrado que los inhibidores de aromatasa son superiores a 5 años de tamoxifén, pero por una nariz.

Para mujeres post-menopáusicas con receptores hormonales positivos se pueden elegir entre varias estrategias: tamoxifén por 10 años; inhibidores de aromatasa por 5 años; tamoxifén por 5 años seguido por inhibidor de aromatasa por 5 años; tamoxifén por 2-3 años, seguido por inhibidor de aromatasa hasta completar 5 años. En general, se recomienda que la hormonoterapia en mujeres postmenopáusicas incluyan un inhibidor de aromatasa al menos como parte del tratamiento propuesto. Los inhibidores de aromatasa no se pueden administrar con ovario funcionante pues sólo lo estimulan.

Para mujeres pre-menopáusicas con receptores hormonales positivos se recomendaba, hasta hace poco, tratamiento con tamoxifén por 5 años. Sin embargo, hay evidencia de que la ablación ovárica combinada con tamoxifén o con inhibidores de aromatasa es superior. También sabemos que 10 años de tamoxifén es mejor que 5. Así que se puede recomendar: tamoxifén por 10 años, bloqueo ovárico con tamoxifén o inhibidor de aromatasa por 5 años, tamoxifén por 5 años con extensión de adyuvancia con inhibidor de aromatasa (siempre y cuando al terminar el tratamiento la paciente ya sea postmenopáusica).

Beneficios de la terapia adyuvante

La adición de quimioterapia y hormonoterapia adyuvante disminuye el riesgo de recaída, e incrementa la supervivencia global. Se considera que la contribución de la hormonoterapia y la quimioterapia es de aproximadamente 25%, cada uno. Así, una

paciente con un carcinoma de mama luminal de alto riesgo con probabilidad de recaída del 30% puede obtener una reducción del riesgo al 15-20% con la adición de estrategia adyuvante agresiva. Estos resultados explican una buena parte de la reducción en la mortalidad por cáncer de mama en países avanzados. Ya vimos como el trastuzumab mejora la aún más la supervivencia global pasando a ser una de las mejores biología para cáncer de mama (con desenlaces similares a los luminales A, estadio por estadio).

El uso de bisfosfonatos ha demostrado disminuir el riesgo de metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama temprano, así como un incremento en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, independientemente de su impacto en la salud ósea. La administración parenteral de ácido zoledrónico (o ibandronato) cada 6 meses es una parte integral del tratamiento de muchas pacientes con cáncer de mama temprano (y más avanzado). El riesgo de osteonecrosis de mandíbula con bisfosfonatos puede ocurrir en cualquiera y en cualquier momento. Por ello, las pacientes deben ser informadas de este riesgo, y evitar procedimientos invasivos dentales durante el tratamiento odontológico.

Tratamiento de enfermedad localmente avanzada (Estadio III).

Estas pacientes tienen enfermedad de alto riesgo. Casi por definición, estas pacientes no son tributarias a tratamiento quirúrgico inicial pues la extensión de la enfermedad local y regional hace difícil la obtención de márgenes libres de enfermedad durante la cirugía. La estrategia de tratamiento que usamos es la administración de quimioterapia preoperatoria con antraciclina y taxanos. Para pacientes Her2+ se adiciona trastuzumab cuando se inician los taxanos. Para pacientes con enfermedad triple negativa se utilizan dosis densas de antraciclina y taxanos + carboplatino, como se vio en el apartado previo. Aproximadamente 75% experimentan reducción del tamaño de la enfermedad, permitiendo una cirugía de salvamento adecuada. Después de la cirugía se continúa con radioterapia. Es de anotar que el trastuzumab se continúa en forma perioperatoria y postoperatoria sin interrupción hasta completar un año de tratamiento. Una vez terminada la radioterapia, se inicia terapia endocrina adyuvante en pacientes con receptores hormonales positivos (inhibidores de aromatasa con o sin bloqueo ovárico según el caso). El pronóstico de estas pacientes es grave.

Cáncer de mama metastásico.

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad incurable, con sólo 3% de las pacientes que sobreviven más de 10 años. La supervivencia mediana es de aproximadamente 3 años, aunque hay ya series grandes que muestran una tendencia a una supervivencia mediana cercana a los 5 años. No creo que sea el ámbito de este documento explicar con detalle las estrategias de tratamiento, pero puedo dar unos lineamientos generales.

Un principio fundamental para el inicio de tratamiento de enfermedad metastásica es establecer el diagnóstico histológico con evaluación de receptores hormonales y del Her2, aún si ya hay antecedentes de un cáncer de mama (ie, recaída). No hacerlo puede ser fuente de error: otro primario, una enfermedad no neoplásica que se confunde con metástasis, cambio en el estado de receptores hormonales o Her2 que pueden informar sobre el tratamiento y que ocurren en aproximadamente el 20% de las pacientes.

Lo primero es definir enfermedad metastásica de bajo riesgo como aquella que afecta tejidos blandos y hueso. De alto riesgo incluye compromiso de hígado, pulmón, cerebro u otros órganos. Se denomina crisis visceral cuando el compromiso de uno o más órganos vitales exigen una reducción sustancial y rápida de la carga tumoral.

Al igual que en enfermedad temprana, el tratamiento de la enfermedad metastásica pivotea sobre los parámetros biológicos ya mencionados: los luminales reciben a menudo hormonoterapia, los Her2 reciben terapia anti Her2 y los triple negativos sólo pueden recibir quimioterapia. Otros factores a tomar en cuenta para el diseño de tratamiento incluyen los medicamentos usados en la fase adyuvante, y el intervalo entre su uso y la recaída. Si se van a usar antraciclinas y trastuzumab, se requiere de una adecuada función miocárdica (fracción de eyección mayor de 50%). Otras modalidades como radioterapia y cirugía pueden ser útiles para paliación de síntomas (ie, metástasis óseas o cerebrales).

El primer tratamiento sistémico administrado en etapa metastásica se denomina primera línea; el segundo, segunda línea; y así sucesivamente. Voy a esquematizar las líneas más frecuentes en escenarios clínicos comunes:

1. Mujer postmenopáusica, luminal, con metástasis de bajo riesgo

Primera línea: fulvestrant (antiestrógeno pruro) con o sin inhibidor de aromatasas (preferencia personal). La mayoría de los oncólogos prefieren iniciar con inhibidor de aromatasas no esteroideo (anastrozol o letrozol).

Segunda línea: inhibidor de aromatasas esteroideo (exemestano) + everolimus o fulvestrant.

Tercera línea: inhibidor de aromatasas esteroideo + everolimus (si no se utilizó antes)

Cuarta línea o cuando deje de ser metástasis de bajo riesgo: quimioterapia.

Para mujeres premenopáusicas con metástasis de bajo riesgo, luminales casi siempre se tratan con tamoxifén o ablación ovárica + inhibidor de aromatasas, etc. Sin embargo, en mi práctica estas pacientes reciben quimioterapia primero, y luego se considera terapia hormonal (práctica que no es la que recomiendan algunos expertos).

2. Mujer con metástasis alto riesgo, Her2+

Primera línea: combinación de Taxano + Trastuzumab + Pertuzumab (un anticuerpo monoclonar que bloquea la dimerización Her2/Her3).

Segunda línea: T-DM1 (un inmunoconjugado de trastuzumab unido a un veneno de microtúbulo que se libera en forma intracelular)

Tercera línea: Trastuzumab + Lapatinib o Lapatinib + Capecitabina, etc.

3. Paciente Her2- que requiere de quimioterapia (triple negativo, crisis visceral, hormonorrefractaria, etc).

Primera línea: Antraciclina o Taxano o Combinación. Una opción útil en otras latitudes es Paclitaxel + Bevacizumab (un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento vascular endotelial, VEGF).

Segunda línea: Ixabepilona + Capecitabina

Otras drogas eficaces en cáncer de mama incluyen: gemcitabina, vinorelbina, doxorubicina liposomal, cisplatino y carboplatino.

4. Metástasis óseas

Además de otros tratamientos arriba mencionados (hormonoterapia, terapia anti Her2 o quimioterapia), se recomienda manejo con bisfosfonato de tercera generación cada 3-4 semanas (ie, ibandronato 6 mg intravenoso o ácido zoledrónico 4 mg). El tratamiento se debe suspender (al menos temporalmente) a los 24 meses por el riesgo de osteonecrosis de mandíbula que incrementa en forma sustancial con la exposición a largo plazo a estos agentes. Para sitios con dolor se recomienda radioterapia. Si hay inminencia de fractura se recomienda cirugía (osteosíntesis), seguido por radioterapia. Se debe tener particular precaución con el dolor en la nuca y espalda pues el riesgo de una compresión epidural es sustancial, y no se debe esperar a tener los cambios neurológicos para sospecharlo.

5. Metástasis cerebrales

Se recomienda cirugía o radiocirugía (estereotáctica, gamma-knife) para las metástasis cerebrales cuando esta es una opción (poco número, de menos de 3 cm de diámetro). En caso contrario, se recomienda radioterapia holocraneana que conlleva mayores déficits cognitivos a mediano plazo.

Elaborado: 07.2015. Revisión: 31.01.2016.

Enfoque y tratamiento del cáncer de colon y recto

Justificación

En este ensayo se describe en forma sucinta el "estado del arte" de la práctica oncológica colo-rectal actual en Colombia desde la óptica del oncólogo clínico. Este es un documento descriptivo y muchos de los porcentajes son aproximaciones basados en mi intuición. Esta es una versión primera sin referencias bibliográficas por la premura de la solicitud. El público objeto es médico, y se parte de esa premisa.

Importancia del cáncer de colon y recto en oncología clínica

El cáncer de colon y recto (CCR, en adelante) constituye aproximadamente el 15% de los diagnósticos en mi consulta. Sólo el cáncer de mama con un 26% es una causa más frecuente de consulta. Aproximadamente la mitad de los pacientes con CCR tienen cáncer de recto, los restantes padecen de cáncer de colon. La relativa preponderancia del cáncer de recto en el servicio de oncología es que prácticamente todos los pacientes con cáncer de recto presentan con enfermedad localmente avanzada y requieren de manejo multidisciplinario, en tanto que los pacientes con cáncer de colon estadios 0 y I pueden ser manejados por cirugía. La frecuencia relativa de CCR está aumentando pues la proporción de pacientes con CCR era del 6% en 2005. No puedo afirmar nada sobre los CCR evitados por colonoscopia, sólo puedo decir que prácticamente ninguno de los pacientes con CCR en el servicio fueron parte de un programa de tamización. La distribución por estadios indica que más del 70% de los pacientes tienen estadios II y III; y un 30% se presentan con estadio IV (metastásico). Mi percepción es que el tamizaje o es esencialmente inexistente o ineficaz.

Detección temprana de cáncer de colon

Existen varios métodos de detección temprana del cáncer de colon y recto que incluyen sangre oculta en fecales, rectosigmoidoscopia, pruebas de DNA fecal, colonografía por TAC (colonoscopia virtual) y la colonoscopia. Cada una de ellas tiene ventajas y desventajas. Por varias razones, incluyendo su bajo costo al compararlo con otros países, considero a la colonoscopia el único método de tamizaje poblacional aplicable a Colombia. En pacientes con riesgo usual, se recomienda una colonoscopia cada 10 años entre los 50 y los 70 años de edad. Los pacientes con alto riesgo (como síndromes heredofamiliares de cáncer de colon) deben iniciar la colonoscopia a los 20 años de edad, y repetirla con intervalos más cortos (1-5 años). La extirpación completa de los pólipos encontrados ha demostrado reducir la mortalidad por cáncer de colon en aproximadamente 20% en los países con una estrategia de detección temprana eficaz.

Presentación clínica

El CCR es raro por debajo de los 40 años de edad, constituyendo sólo el 10% de los pacientes con CCR. La edad mediana de presentación es 70 años en otros países. En mi

servicio la edad mediana de presentación es 56 años. No tengo explicación para ello. El cáncer de colon puede ser silencioso, especialmente el del colon derecho que puede sospecharse por el desarrollo de una anemia ferropénica sin explicación. Al cabo de largo tiempo la tumoración puede ser palpable en el flanco derecho. Otra forma de presentación es la obstrucción o perforación intestinal, que constituyen catástrofes abdominales con dolor y un cuadro característico en las imágenes. El diagnóstico etiológico se establece durante la intervención quirúrgica de urgencia. El dolor al defecar (disquecia) con síntomas obstructivos rectales es una presentación relativamente frecuente del cáncer de recto. Sin embargo, la forma de presentación más frecuente de cáncer de colon es la hematoquecia (sangre en las heces). La hematoquecia es también frecuente en las hemorroides y fisuras anales. Hay quienes pretenden distinguir un sangrado de naturaleza tumoral de los sangrados por causas no oncológicas. Yo tengo una forma muy eficaz de hacerlo, se llama colonoscopia. Incontables pacientes del servicio llegan con cáncer de colon avanzado tan sólo por tener el infortunio de sufrir de hemorroides sincrónicas con su CRC. Los médicos previos adscribieron el sangrado a las hemorroides, mientras el tumor crecía. Cuando se interrogan los pacientes con CCR se encuentran otras anormalidades como heces acintadas, cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal inespecífico, etc. Pero estas últimas rara vez son el motivo de consulta sino que son hallazgos posteriores al diagnóstico. Así que creo que son de utilidad limitada.

Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de colon se hace por colonoscopia con biopsia o, menos frecuente, en la investigación patológica de un espécimen resecado durante una cirugía de urgencia. Ocasionalmente se encuentra un cáncer de colon metastásico en una biopsia de órganos afectados (casi siempre el hígado) en pacientes sin sospecha de compromiso por cáncer de colon. La inmensa mayoría de los CCR son adenocarcinomas. La expresión de CK20 así como la NO expresión del CK7 es altamente sugestiva de un primario colo-rectal. Unas 2/3 partes de los pacientes con cáncer de colon exhiben mutaciones del RAS (KRAS o NRAS). Se recomienda la genotipificación para el RAS en todos los pacientes con cáncer de colon metastásico, pues esta información es crítica para el manejo sistémico como se discutirá en otro aparte. Las mutaciones del BRAF son también relativamente comunes, aproximadamente un 8% y se asocian a un curso fulminante. También es importante establecer si hay evidencia de inestabilidad microsatelital en pacientes con cáncer de colon temprano, pero su investigación rutinaria no está disponible en forma directa en Colombia.

Investigación de los pacientes con cáncer de colon y recto

Como en toda la oncología, determinar la extensión de la enfermedad es muy importante. Los estudios de estadificación para cáncer de colon varían de los estudios recomendados para cáncer de recto. En general, los pacientes con cáncer de colon se investigan con una colonoscopia total (existe una probabilidad de 10% de cánceres

sincrónicos de colon), un TAC de tórax, abdomen y pelvis contrastado, un antígeno carcinoembrionario en sangre. El cáncer de recto requiere además de las maniobras anteriores de al menos un RM de pelvis contrastada y en condiciones ideales una ultrasonografía endoscópica con el fin de establecer el grado de compromiso de la pared rectal, así como la presencia de ganglios linfáticos regionales.

Estadificación clínica del cáncer de colon y recto

Para tomar decisiones tenemos que basarnos en los estudios previos y utilizar una estadificación clínica, así: si en las imágenes hay evidencia de compromiso de los tejidos pericolónicos (la serosa) sin extensión a otros órganos, se clasifican como cT4a (c es clínico). Si en esas mismas imágenes hay evidencia de compromiso ganglionar regional, se clasifica según el número de ganglios observados cN1 o cN2 dependiente de si se observan muy pocos o muchos (ie, conglomerados) ganglios, respectivamente. Si hay compromiso metastásico exclusivo en el hígado (o más raro, en el pulmón) se trata de un cM1a. Si hay compromiso metastásico en más de un órgano, o carcinomatosis peritoneal se clasifica como cM1b. Los escenarios más comunes que enfrentamos en la práctica diaria son: cT4a cN1 cM0 (Estadío III), cT4a cN0 cM0 (Estadío 2), cT1-2 cN0 cM0 (Estadío I), cTx cNx cM1 (Estadío IV).

Tratamiento de enfermedad potencialmente curable

Se consideran potencialmente curables los pacientes con cáncer de colon y recto con estadíos I-III, y que son tributarios a tratamiento oncológico. También pueden ser potencialmente curables los pacientes con cáncer de colon metastásico cuando la metástasis está confinada a un sólo órgano (M1a) y ésta es susceptible de extirpación quirúrgica (o terapia similar).

Cirugía en cáncer de colon

La colectomía parcial es el procedimiento quirúrgico usual para los cánceres de colon no metastásicos. También es importante para los pacientes con cáncer de colon metastásico con síntomas y signos colónicos clínicamente importantes (riesgo de obstrucción o perforación inminentes, o sangrado masivo). La calidad de la cirugía se estima de varias formas: 1. Ausencia de márgenes comprometidos (R0), 2. Resección de 12, o más, ganglios linfáticos regionales disponibles para la patología. La estadificación definitiva del cáncer de colon es quirúrgica.

La presencia de ganglios linfáticos comprometidos o depósitos tumorales perilesionales en la patología significa un alto riesgo de recaída, en exceso del 50%. También se consideran de alto riesgo de recaída, aquellos pacientes con estadío II (pT3/4 pN0 cM0) que se presentan con un obstrucción o perforación intestinal, se les resecaron menos de 12 ganglios en la cirugía, o que tienen evidencia de invasión tumoral en los vasos sanguíneos y linfáticos en la patología.

Pruebas genómicas de recurrencia de 12 genes

Al igual que en cáncer de mama, se ha logrado establecer que el patrón de expresión de ciertos genes establecido por RT-PCR predice la probabilidad de recaída en pacientes con cáncer de colon estadio II con mayor precisión que cualquier variable clínica. El test disponible es la prueba genómica de recurrencia de 12 genes que además de arrojar el puntaje de recurrencia RSS, nos informa si hay deficiencias en los sistemas de reparación de los apareamientos (mismatch repair, MMR) del DNA que son característicos de la inestabilidad microsatelital. En algunas partes del mundo su uso es rutinario y reemplaza las consideraciones clínicas asociadas. Yo lo utilizo cuando no tengo alternativa; o sea, cuando realmente considero que la quimioterapia adyuvante puede no estar indicada. Específicamente, cuando la estadificación patológica definitiva muestra que se trata de un estadio II sin factores de riesgo clínico o patológico se debe practicar una prueba genómica de recurrencia de 12 genes (OncoType colon). Los pacientes con inestabilidad microsatelital (deficiencias del MMR, o MMR-D) con cáncer de colon estadio II tienen excelente pronóstico, y no requieren de tratamiento adyuvante (además, hay evidencia de un efecto deletéreo con la administración de fluoropirimidinas adyuvantes en este grupo de pacientes). Se considera que el 15% de los pacientes con cáncer de colon estadio II exhiben MMR-D. Este porcentaje disminuye sustancialmente en los estadios más avanzados.

Cirugía en cáncer de recto

Cuando el tumor rectal se ubica en la unión recto-sigmoidea, la cirugía es similar a la de otros cánceres de colon. En los tercios medios e inferior del recto la cirugía es más compleja y se requiere de una excisión trasmesorrectal total (TME) para obtener un control local óptimo. La TME puede realizarse con una resección abdomino-perineal tipo Miles, resección anterior baja o ultrabaja. La cirugía de Miles conlleva la pérdida definitiva del esfínter anal y se reserva para los tumores rectales ubicados por debajo de la línea dentada (o pectínea), aproximadamente a 5 cm del borde anal. En manos expertas, se pueden intentar resecciones ultra-bajas en pacientes con tumores a 3 cm del margen anal. Tanto las resecciones bajas como ultra-bajas requieren de colostomía temporal de protección, especialmente si hubo tratamiento preoperatorio con radioterapia. La cirugía es la modalidad de tratamiento inicial (y única) de los cánceres de recto estadio I. Los tumores localmente avanzados de recto (estadios II y III) se tratan con terapia multimodal (radioterapia con quimioterapia radio-sensibilizante), así que la estadificación inicial para la acción es la que se obtiene con las imágenes (TAC, RM, ultrasonografía endoscópica). Al igual que en el colon, la resección R0, así como la resección de al menos 12 ganglios linfáticos regionales son una buena métrica de la calidad de la cirugía. Es de anotar, que el tratamiento preoperatorio puede volver

más difícil la obtención de los ganglios linfáticos regionales patológicamente discernibles en el espécimen quirúrgico.

Resección endoscópica de tumores de recto

La resección endoscópica trans-anal es una opción para pacientes seleccionados con cáncer de recto (y colon) estadíos 0 y I. Requiere de considerable experticia, pero los resultados son muy satisfactorios con adecuado control de la enfermedad y con la preservación del órgano.

Terapia preoperatoria en cáncer de recto

La radioterapia con quimioterapia radiosensibilizante incrementa la supervivencia del cáncer de recto estadíos II y III. Inicialmente, se administró luego de la cirugía, pero estudios en los últimos 15 años han demostrado que su administración antes de la cirugía baja a la mitad el riesgo de recidiva local de 12% a 6%. El esquema de tratamiento consiste en irradiación al recto por unas 5 semanas combinados con fluoropirimidinas. Los esquemas de fluoropirimidinas que se pueden utilizar son: infusión continua protractada de 37 días de fluoruracilo venoso; quimioterapia con fluoruracilo + folinato de calcio por 5 días al inicio, y al final del curso de radioterapia, o capecitabina radiosensibilizante. La eficacia y seguridad de las tres maniobras es esencialmente igual. La capecitabina es conveniente para el paciente pues son tabletas; pero es inconveniente para el oncólogo colombiano porque no está en el POS y no es bien remunerada. Durante años utilicé la capecitabina, pero decidí abandonarla cuando tuve varios pacientes consecutivos con cumplimiento inapropiado con implicaciones clínicas (y medicolegales) potenciales (debemos recordar que un tratamiento preoperatorio eficaz es crítico para la curabilidad de estos pacientes). La diarrea, mucositis, astenia y mielosupresión son los efectos adversos más comunes explicables por la quimioterapia. La diarrea, proctitis actínica, disquecia y radiodermatitis son los efectos más comunes por la radioterapia. Aproximadamente 15% de los pacientes con estos esquemas requieren de hidratación parenteral (usualmente en urgencias / domiciliaria), así como manejo del dolor con opioides. La mortalidad asociada a este tratamiento es baja (aproximadamente 1%). Una vez terminada la radioterapia, se procede a la cirugía que se realiza entre las 4-12 semanas. En nuestro grupo, se realiza en la semana 8 previa re-estadificación con colonoscopia con biopsia y RM. Se debe iniciar terapia sistémica adyuvante dentro de las primeras 4 semanas de la cirugía (ver consideraciones abajo).

Manejo no quirúrgico de cáncer de recto

Aproximadamente 20% de los pacientes obtienen respuesta patológica e imagenológica completa (CR) con la quimiorradioterapia neoadyuvante. Algunos grupos internacionales permiten el manejo no operatorio de este subgrupo de pacientes siempre y cuando se realice seguimiento estricto con RM y biopsias de todo el espesor de la pared cada 3-6 meses durante los primeros 5 años para detectar tempranamente las recaídas locales y proceder con proctectomía de rescate. La tasa de

recidiva local ha sido reportada en 15% en un año, todas ellas fueron rescatadas quirúrgicamente en una pequeña serie recientemente publicada. Se debe mencionar que esta opción no es considerada estándar por ninguna comunidad científica, pero sí lo es para los pacientes que encuentran una excelente respuesta con la quimiorradioterapia y su cirugía implicaría una colostomía definitiva.

Manejo quirúrgico de cáncer de colon y recto metastásico

Aproximadamente 20% de los CCR metastásicos presentan con metástasis únicas o limitadas confinadas a un sólo órgano. El hígado es el órgano más frecuentemente implicado. Se ha observado una supervivencia del 40% a largo plazo en este grupo de pacientes si se les practica metastasectomía completa (RO), además del control quirúrgico de su tumor primario (usualmente, seguido por quimioterapia adyuvante). Es importante descartar compromiso metastásico multisistémico antes de proceder con estas cirugías grandes y potencialmente mórbidas. Esta es una situación en la que la realización de un PET-CT antes de la cirugía puede evitar procedimientos inútiles.

Estadificación del cáncer de colon - AJCC-TNM7

Resumen de cambios de la 7ª edición del TNM para carcinoma de colon y recto

En el TNM7 se refinan aún más los estadios II y III. De igual forma, se subdividen las lesiones T4 así: T4a se definen como las que penetran la superficie del peritoneo visceral y las T4b son aquellas que invaden otros órganos o estructuras.

Se incorporan los depósitos tumorales (TD) en la clasificación. Las lesiones T1-2 sin compromiso ganglionar regional pero que tienen depósitos tumorales serán clasificados como N1c.

El número de ganglios con compromiso metastásico influye en el pronóstico tanto en N1 como en N2. Por lo tanto, N1 se subdivide en N1a (metástasis a 1 ganglio regional) y N1b (metástasis en 2-3 ganglios regionales). N2 se subdivide en N2a (metástasis en 4-6 ganglios regionales) y N2b (metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales). El estadio II se subdivide en IIA (T3 N0 M0), IIB (T4a N0 M0), y IIC (T4b N0 M0).

Las lesiones T4b N1 M0 se reclasifican como estadio IIIC. De forma similar, varias categorías de N2 que se clasificaban antes en IIIC y tienen desenlaces similares a otros grupos, así: T1 N2a se reclasifica como IIIA. Se reclasifican como IIIB los siguientes: T1 N2b, T2 N2a-b, y T3 N2a.

M1 se subdivide en M1a para metástasis en un solo sitio, comparado con M1b para múltiples sitios metastásicos.

El TNM durante o después de terapia neoadyuvante es precedida por y (ie, ypT1 ypN0 cM0, para un tumor que invade la submucosa, sin compromiso ganglionar, luego de terapia neoadyuvante).

De igual forma, se agrega el prefijo r a la clasificación TNM de los cánceres que han recaído luego de un intervalo libre de enfermedad.

Esta clasificación no incluye sarcomas, linfomas y carcinoides.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) - Clasificación de estadíos para carcinoma de colon y recto (7ª ed., 2010)

Tumor primario (T)

Tx – Tumor primario no evaluables

T0 – No evidencia de tumor primario

Tis – Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lamina propia.

T1 – Tumor que invade submucosa

T2 – Tumor que invade la muscular propia

T3 – Tumor que penetra la muscular propia hasta el tejido pericórrrectal.

T4a – Tumor que invade el peritoneo visceral

T4b – Tumor que invade estructuras u órganos adyacentes.

Ganglios linfáticos regionales

Nx – Ganglios linfáticos no evaluables.

N0 – No metástasis a ganglios linfáticos regionales. Se debe usar pN0 si todos los ganglios linfáticos examinados fueron negativos para metástasis, independiente del número de ganglios resecados.

N1 – Metástasis de uno a tres ganglios linfáticos regionales

N1a – Metástasis a un ganglios linfático regional

N1b – Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales

N1c – Depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio, o tejido no peritonizado pericólico o perirrectal, sin compromiso ganglionar regional.

N2 – Metástasis de tres o más ganglios linfáticos regionales

N2a - Metástasis de 3 a 6 ganglios linfáticos regionales

N2b – Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M)

M0 – No metástasis a distancia

M1 – Metástasis a distancia

M1a – Metástasis confinada a un solo sitio u órgano.

M1b – Metástasis en más de un sitio u órgano.

Estadificación anatómica / Agrupación pronóstica

Estadío 0 – Tis N0 M0

Estadío I – T1 N0 M0; T2 N0 M0

Estadío IIA – T3 N0 M0

Estadíos IIB – T4a N0 M0

Estadío IIIA – T1-T2 N1/N1c M0; T1 N2a M0

Estadío IIIB – T3-T4a N1/N1c M0; T2-T3 N2a M0; T1-T2 N2b M0

Estadío IIIC – T4a N2a M0; T3-T4a N2b M0; T4b N1-N2 M0

Estadío IVa – Cualquier T Cualquier N M1a

Estadío IVb – Cualquier T Cualquier N M1b

American Joint Committee on Cancer (AJCC) Clasificación de estadios para carcinoma de colon y recto (7ª ed., 2010)	
TNM	Descripción
T	<p>Tx - Tumor primario no evaluables T0 - No evidencia de tumor primario Tis - Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lamina propia. T1 - Tumor que invade la submucosa. T2 - Tumor que invade la muscular propia T3 - Tumor que penetra la muscular propia hasta el tejido pericólorrectal* T4a - Tumor que invade el peritoneo visceral*,** T4b - Tumor que invade estructuras u órganos adyacentes*,**</p>
N	<p>Nx - Ganglios linfáticos no evaluables. N0 - No metástasis a ganglios linfáticos regionales. Se debe usar pN0 si todos los ganglios linfáticos examinados fueron negativos para metástasis, independiente del número de ganglios resecaados. N1 - Metástasis de uno a tres ganglios linfáticos regionales N1a - Metástasis a un ganglio linfático regional N1b - Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales N1c - Depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio, o tejido no peritonizado pericólico o perirrectal, sin compromiso ganglionar regional. N2 - Metástasis de tres o más ganglios linfáticos regionales N2a - Metástasis de 3 a 6 ganglios linfáticos regionales N2b - Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.</p>
M	<p>M0 - No metástasis a distancia M1 - Metástasis a distancia M1a - Metástasis confinada a un solo sitio u órgano. M1b - Metástasis en más de un sitio u órgano.</p>
Estadios	<p>Estadio 0 - Tis N0 M0 Estadio I - T1 N0 M0; T2 N0 M0 Estadio IIA - T3 N0 M0 Estadios IIB - T4a N0 M0 Estadio IIIA - T1-T2 N1/N1c M0; T1 N2a M0 Estadio IIIB - T3-T4a N1/N1c M0; T2-T3 N2a M0; T1-T2 N2b M0 Estadio IIIC - T4a N2a M0; T3-T4a N2b M0; T4b N1-N2 M0 Estadio IVa - Cualquier T Cualquier N M1a Estadio IVb - Cualquier T Cualquier N M1b</p>
<p>* Se utiliza las letras V y L para denotar la presencia o ausencia de compromiso vascular o linfático, respectivamente. De igual forma la presencia o ausencia de invasión perineural se establece con PN. ** La invasión directa en T4 incluye el compromiso de otros órganos u otros segmentos del colon o recto como resultado de la extensión directa a través de la serosa y confirmada por patología. Para cánceres de ubicación retroperitoneal o subperitoneal, la invasión directa de otros órganos o estructuras por extensión más allá de la muscular propia como invasión de la pared posterior en colon descendente que comprometa el riñón izquierdo o la pared abdominal, o en cáncer de recto con invasión de la próstata, vesículas seminales, cérvix o vagina. Si hay compromiso macroscópico de un órgano vecino se clasifica cT4b. Si en la patología NO se evidencia compromiso del órgano adyacente, se clasifica como pT1-T4a, según el caso.</p>	

Terapia adyuvante en cáncer de colon y recto

Los pacientes con cáncer de colon y recto estadio I (T1/2 N0 M0) se tratan sólo con cirugía, como ya se mencionó. Los pacientes con cáncer de colon estadio II (T3/4 N0 M0) de bajo riesgo también se tratan sólo con cirugía.

Los pacientes con cáncer de recto estadios II y III; así como los pacientes con cáncer de colon estadio III y IV resecables deben recibir quimioterapia adyuvante basada en fluoropirimidinas (usualmente, con oxaliplatino) basados en numerosos estudios que han demostrado un incremento en la supervivencia de aproximadamente 25% al comparar con los pacientes que no la reciben.

Los pacientes con cáncer de colon estadio II deben ser analizados con sumo cuidado. Se recomienda quimioterapia adyuvante en aquellos que se presentaron como una catástrofe abdominal (perforación u obstrucción intestinal), los que tuvieron un número bajo de ganglios linfáticos resecados en la cirugía, los que presenten invasión vascular o linfática en el espécimen de patología, y aquellos que no tengan evidencia de inestabilidad microsatelital con una prueba genómica de recurrencia de alto riesgo.

Selección de esquemas para quimioterapia adyuvante en cáncer de colon y recto

Los esquemas de quimioterapia adyuvante en cáncer de colon y recto se basan en fluoropirimidinas (Fluoruracilo + Folinato o Capecitabina) y oxaliplatino. En general, se recomienda la combinación de fluoropirimidinas + oxaliplatino en todos los pacientes que requieran terapia adyuvante, pues hay varios estudios que demuestran que la adición de oxaliplatino incrementa en forma importante la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con cáncer de colon estadio III. La evidencia de la adición de oxaliplatino es menos robusta para cáncer de recto y cánceres de colon estadios II y IV resecables. La preponderancia de la evidencia, sin embargo, apunta a un beneficio similar de la quimioterapia adyuvante con fluoropirimidina + oxaliplatino en estos grupos de pacientes. Los meta-análisis han demostrado que el beneficio de la quimioterapia adyuvante se extiende hasta los pacientes de 89 años de edad; sin embargo, el beneficio de la adición de oxaliplatino se circunscribe a los pacientes más jóvenes (ie, menores de 70 años). Al integrar la evidencia yo determino si el paciente requiere o no de quimioterapia adyuvante, según los criterios ya mencionados. Si requiere de quimioterapia, establezco si el paciente es frágil o no-frágil. Si el paciente es no-frágil (de cualquier edad, hasta los 80), le administro fluoropirimidinas + oxaliplatino. Si el paciente es frágil, le administro fluoropirimidinas sólo. Para los pacientes con cáncer de colon, la duración del tratamiento adyuvante es de 6 meses. Para los pacientes con cáncer de recto es de al menos 4 meses si ha recibido terapia preoperatoria (idealmente, 6 meses). La quimioterapia adyuvante debe ser iniciada dentro de las primeras 4 semanas posteriores a la cirugía para obtener su máximo beneficio. Por cada mes adicional que se retrase su inicio se estima que se pierde un 12.5% del beneficio. De esta manera,

una quimioterapia adyuvante iniciada a los 3 meses de la cirugía probablemente va a tener un impacto muy limitado en la supervivencia del paciente.

Los esquemas que se pueden utilizar son: FOLFOX (Fluoruracilo con folinato y oxaliplatino en infusión venosa corta en la sala de quimioterapia, seguida por infusión continua de fluoruracilo por 2 días) cada 2 semanas por 12 (son 12 ciclos cada 2 semanas para efectos de autorización), XELOX (Oxaliplatino en el día 1, Capecitabina oral por 14 días) cada 3 semanas por 8, Capecitabina oral por 14 días cada 21 días por 8, DeGramont (idéntico al FOLFOX, pero sin oxaliplatino) cada 2 semanas por 12 (son 12 ciclos cada 2 semanas para efectos de autorización), Roswell-Park semanal por 3 semanas de cada 4 por 6, o Mayo en bolo por 5 días consecutivos cada 4 semanas por 6. Algunos usan también el FLOX que se parece al Roswell-Park con Oxaliplatino. Tanto el FOLFOX como el XELOX y el FLOX utilizan oxaliplatino. El FOLFOX y el DeGramont requieren de la instalación de un catheter venoso implantable definitivo, así como el uso de infusores de 48 horas para la administración del fluoruracilo. Los esquemas en bolo como el FLOX y Mayo son más tóxicos que los esquemas infusionales como el FOLFOX y DeGramont. De hecho, en los Estados Unidos se considera mala práctica utilizar el esquema de Mayo y se ha abandonado en todos los centros académicos.

Los eventos adversos de quimioterapia con Fluoruracilo + Folinato incluyen diarrea, mucositis, astenia, mielosupresión. Ocasionalmente, se observa un cuadro de mielosupresión profunda, con mucositis severa potencialmente fatal en pacientes que tienen un raro defecto enzimático que impide el catabolismo del fluoruracilo denominado deficiencia de DPD (deficiencia de dehidropiridina deshidrogenasa). Los eventos adversos de la capecitabina son diarrea y síndrome mano-pie consistente en el enrojecimiento de las palmas y plantas con una dermatitis eritematosa, descamativa, dolorosa que puede requerir la suspensión transitoria o definitiva del medicamento. La mielosupresión también es una complicación potencial que se observa sobre todo cuando la capecitabina se usa en pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina menor de 50 mL/min). No se recomienda el uso de este agente en pacientes con falla renal, incluso si es leve. El oxaliplatino puede causar neuropatía periférica que es típicamente sensorial, acumulativa, y puede ser irreversible. La neuropatía periférica por oxaliplatino empeora con el frío y es refractaria a prácticamente todas las maniobras farmacológicas. Una de las razones para la importancia de la evaluación clínica cada 2 semanas en los esquemas como FOLFOX es poder identificar el desarrollo y naturaleza clínica de esta neuropatía periférica. Se ha observado que el riesgo de cronificación de la neuropatía periférica es mayor si ésta persiste hasta el inicio del ciclo siguiente - independiente de la severidad. Se recomienda suspender definitivamente el oxaliplatino adyuvante cuando sucede esta situación, o cuando la neuropatía periférica interfiere con las actividades ordinarias (grado 3), así sea transitoria. La administración concomitante de calcio y magnesio junto con el oxaliplatino no previene la neuropatía periférica.

Seguimiento de pacientes con cáncer de colon y recto

A diferencia de otras neoplasias, la detección precoz de las metástasis también puede significar un incremento en la curabilidad de pacientes con cáncer de colon y recto estadíos II, en adelante pues con frecuencia la metástasis inicial es susceptible de tratamiento curativo (metástasis metacrónica). Es por ello que se recomienda un seguimiento estricto que consiste en colonoscopia al menos cada 3 años; TAC de tórax, abdomen y pelvis cada año por al menos 5 años; la determinación del antígeno carcinoembrionario (y visita clínica) cada 3 meses por 2 años, y cada 6 meses por los siguientes 3 años. El seguimiento posterior puede ser más laxo. En cuanto a los pacientes con estadio I, el pronóstico es excelente, y el seguimiento puede seguir las mismas líneas generales que las ya mencionadas, pero con mayor laxitud en los tiempos.

Debemos ser cautos con limitar el seguimiento a los primeros 5 años, pues los avances en la terapia adyuvante han permitido que algunos pacientes que van a recaer no lo hacen en esta ventana temporal sino que lo hacen posteriormente (desplazamiento a la derecha en la curva de supervivencia). Es por ello que cuando tengo un paciente con un cáncer de colon de alto riesgo, persisto con el seguimiento estrecho hasta el año 7 u 8 de la enfermedad.

La elevación aislada del antígeno carcinoembrionario (CEA) es uno de los hallazgos más frecuentes que preocupan al paciente y su médico en el seguimiento de pacientes con cáncer de colon. Se debe apreciar que éste puede ser subido por la quimioterapia con fluoropirimidinas, así que un incremento leve a moderado puede observarse durante el tratamiento y hasta unos pocos meses después del mismo. Algunas inflamaciones abdominales también pueden causar un incremento leve del CEA. Cuando hay elevación aislada del CEA que no es explicable se recomienda practicar un PET-CT pues éste test puede identificar un sitio aislado de metástasis potencialmente curable.

Revisión: 31/01/2016.

Apuntes sobre cáncer de próstata

Quiero resaltar aquí algunos conceptos bien importantes sobre el cáncer de próstata que todo médico debería saber en el siglo XXI. Recuerda que este no es un texto de referencia. Los textos de referencia son llenos de información exacta, con un orden cuidadosamente estructurado, y terminan siendo siempre aburridos y, paradójicamente, inexactos. Los apuntes buscan ilustrar aspectos importantes que pueden servir de guía al estudiante sobre el tema, y reflejan la interpretación que sobre la evidencia tiene el autor, dándole una coherencia especial que permite que esa particular "versión de los hechos" aparezca como más verídica. Debes tener cuidado porque otro autor puede realizar "apuntes" igualmente coherentes con contenidos finales distintos. Sin embargo, como recurso educativo, una versión coherente enseña mucho pues permite una base para cotejar, revisar, y adoptar los conceptos sucesivos que se articulan sobre el tema en el proceso educativo.

El cáncer de próstata es importante en el mundo, y es importante en Colombia. De hecho, el cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en incidencia y mortalidad en Colombia. Que sea el más frecuente, no sorprende pues también lo es en países como los Estados Unidos. Lo que llama la atención es que en esos países donde es el cáncer con mayor incidencia, NO es el cáncer con mayor mortalidad. Como ilustración, el cáncer de próstata constituye la cuarta causa de mortalidad por cáncer en los Estados Unidos. ¿Por qué en Colombia el cáncer de próstata cobra tantas vidas, y en otras partes no? ¿Es el cáncer de próstata intrínsecamente más letal en Colombia? O, ¿Hay factores que influyen en ese "delta" que menciono? Especulo que no hay una razón *a priori* para pensar que el cáncer de próstata es intrínsecamente más letal en los colombianos que en otras regiones. Si descartamos variaciones en la letalidad biológica, tenemos que arribar - sin escapatoria - a dos conclusiones. La primera, en Colombia se están muriendo pacientes con cáncer de próstata que posiblemente se hubieran salvado en los Estados Unidos. La segunda, íntimamente relacionada con la primera, que el exceso de mortalidad nos indica que hay una fracción de pacientes con cáncer de próstata que son potencialmente curables, y que esa posibilidad de cura depende de factores que ocurren más en otras partes que en Colombia. Se requeriría de un estudio científico para dar respuesta definitiva a estas especulaciones; pero, mientras este se realiza, postulo que debe haber un diagnóstico más temprano en los Estados Unidos (aumento del denominador) de tumores que por ser de menor tamaño pueden ser tratados con mejores probabilidades de curación (disminución del numerador). También podemos postular que el acceso a tratamiento eficaz en fases tempranas y tardías puede ser mejor en los Estados Unidos, pero considero que esta variable no es tan importante porque la curación en el cáncer de próstata es obtenible con estrategias relativamente simples como la cirugía y la radioterapia, disponibles en Colombia para los pacientes potencialmente candidatos a ellas. Resumo toda esta

rábula así "el cáncer de próstata cobra más víctimas en Colombia porque su detección es tardía, cuando ya las estrategias curativas no son aplicables".

Lo que nos lleva al segundo punto en este tercer párrafo que tiene que ver con la eterna controversia de si el antígeno específico de próstata (PSA) como estrategia de tamización sirve para alguna cosa. Recordemos que hasta hace poco, se le recomendaba realizar tacto rectal y PSA cada año a los varones mayores de 50 años como tamizaje para el cáncer de próstata. Sin embargo, esta recomendación se ha visto empañada por dos hallazgos científicos. Primero, fue la publicación de resultados contradictorios de los dos estudios más grandes sobre el tema. Efectivamente, los europeos realizaron un estudio, llamado ERSPC; mientras los gringos realizaron otro, llamado PLCO. Los dos estudios aleatorios fueron grandes, y evaluaron el impacto en la mortalidad por cáncer de próstata en grupos de pacientes que fueron objeto de tamizaje comparados con grupos control sin tamización específica. Los dos fueron publicados en el mismo *issue* del New England Journal of Medicine en 2009. Los europeos encontraron que el tamizaje disminuía la mortalidad por cáncer de próstata, pero el PLCO no. Nadie ha podido explicar a satisfacción el por qué de la diferencia en los resultados pero se ha postulado que los pacientes "control" del PLCO realmente no fueron tan "control" como se pensaba. Se supone que estos pacientes no recibían tamización para cáncer de próstata, pero aproximadamente el 40% de ellos tuvo mediciones del antígeno (por las características específicas del sistema de salud norteamericano). Esto hace que el brazo comparador del PLCO estaba contaminado con casi la mitad de los pacientes que habían recibido algo parecido a la intervención interrogada por el estudio. Pero, de nuevo, eso es una hipótesis de trabajo. Se requeriría de otro estudio, y nadie lo va a realizar. La segunda razón para ser menos entusiastas en la recomendación de tamizaje para todos es que el tamizaje genera sufrimiento tanto si las biopsias son negativas (el tamizaje fue falso positivo). Pero también puede generara sufrimiento innecesario en algunos pacientes incluso si las biopsias son positivas (verdadero positivo). Esto resulta de que un porcentaje de pacientes con biopsias positivas para el cáncer, no van a fallecer por él. De hecho, sabemos que un anciano de 90 años que fallezca por cualquier causa tiene una probabilidad mayor del 80% de tener en la próstata células que serían diagnosticas de cáncer de próstata. Recuerden que en el tamizaje queremos identificar el cáncer en forma temprana, para intervenirlo, y disminuir la mortalidad. Pero, ¿qué pasa si ese cáncer que detectamos en forma temprana NO iba a causar la muerte? Este problema se denomina sobre-diagnóstico. Algunos lo llaman la detección de pseudo-cáncer. El problema es que no hay estrategias para separar el pseudo-cáncer del verdadero cáncer con potencial asesino. Este problema se observa también en cáncer de mama, pero es mucho más importante en el cáncer de próstata. Se considera que una fracción no despreciable de pacientes con cáncer de próstata temprano detectado por tamizaje no iban a sufrir las consecuencias de esta enfermedad, y sufrieron - en cambio - las consecuencias del tratamiento. El sobre-diagnóstico es también un problema que no ha tenido solución satisfactoria, y queda en hombros del paciente y su médico qué

hacer con una biopsia que indica un cáncer de próstata con la incertidumbre de qué historia natural va a adoptar el mismo.

Pese a las consideraciones del párrafo anterior, creo que Colombia ofrece un laboratorio especial para mostrar (si bien, no demostrar) que la no realización de tamizaje sistemático sí impacta negativamente en la mortalidad por cáncer de próstata. En Colombia no se realiza tamizaje eficaz, ni sistemático, de esta enfermedad y tenemos unas tasas de mortalidad elevadísimas en relación con la tasa de incidencia. Para mí, al menos, el problema de la negatividad del PLCO y el sobre-diagnóstico son consideraciones secundarias pues la ausencia de tamización con PSA se asocia a una elevada mortalidad. Así que yo le recomiendo tamizaje a mis pacientes de 50 años, o más, con PSA y tacto digito-rectal, cada año. Los valores normales del PSA varían con la edad, pero un valor por encima de 4-5 se considera anormal. En general, suspendo a los 80 años de edad, o si hay comorbilidad severa que impida que le realice tratamiento curativo al paciente. A todo paciente menor de 70 años con biopsia positiva le recomiendo tratamiento activo, explicándole que existe el riesgo de sobretratamiento por el problema del sobre-diagnóstico. Entre los 70-80 años de edad, sopeso con el paciente las diferentes opciones y trato de arribar a una recomendación individualizada sobre cuál es el mejor manejo de ese diagnóstico. Por ejemplo, si el tumor es de riesgo intermedio (Gleason 7, ver abajo), o alto (Gleason 8-10), le recomiendo tratamiento porque la agresividad esperada de la enfermedad es lo suficiente como para considerar que el paciente va a sufrir las consecuencias de su neoplasia antes de fallecer por otra causa.

Otra forma de disminuir el cáncer de próstata es previniéndolo. Se sabe que el cáncer de próstata es una neoplasia que se estimula con los andrógenos, así que una estrategia potencialmente útil sería la administración de anti-andrógenos a los hombres antes de que desarrollen el cáncer de próstata. La finasterida es un antiandrógeno (inhibidor de la 5α -reductasa) relativamente bien tolerado que se administró por 7 años a pacientes mayores de 55 años, sin cáncer de próstata en un estudio aleatorizado de miles de pacientes, en donde el grupo control recibió placebo. El estudio demostró una reducción de aproximadamente un 25% en el riesgo de cáncer de próstata a favor del grupo que recibió el antiandrógeno. Como era de esperarse, el antiandrógeno causó disfunción sexual, pero mejoró el flujo urinario. Suena interesante, pero yo no lo adopté porque no hubo impacto en la supervivencia relacionada con cáncer de próstata, y hubo un incremento en el porcentaje de cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto. Así que mi opinión es que la finasterida sólo impacta en la frecuencia de cáncer de próstata que es biológicamente menos agresivo, y ello se traduce en un beneficio marginal. Si alguien la necesita para otra razón, tampoco veo motivo para oponerse a su uso.

El cuadro clínico del cáncer de próstata puede adoptar varios patrones. El cáncer de próstata es muy raro antes de los 40 años de edad, y es muy común en mayores de 70

años. Además, el cáncer de próstata es sustancialmente más común en negros que en otros grupos étnicos, por razones desconocidas. Además, al igual que en cáncer de mama, hay agrupación hereditaria frecuente de cáncer de próstata. Al igual, que en cáncer de mama, el cáncer de próstata hereditario tiende a diagnosticarse en los descendientes a edades más tempranas. No es raro encontrar hijos de pacientes con cáncer de próstata a los que se les diagnostica la enfermedad 10-20 años menores que la edad de detección de sus padres. La mutación del BRCA2 confiere un incremento en el riesgo de cáncer de próstata.

En un extremo está el paciente asintomático detectado por una prueba de tamizaje anormal. En el otro, el paciente con dolores óseos y múltiples metástasis óseas blásticas con un PSA en los miles. En el intermedio están los pacientes con síntomas obstructivos urinarios que se parecen a una hiperplasia prostática benigna: dificultad para la micción, disminución de la fuerza y el calibre del chorro miccional, hematuria, hemospermia, polaquiuria, nicturia. El dolor pélvico y el edema de miembros inferiores son poco frecuentes pero pueden indicar enfermedad más avanzada. Un globo vesical con obstrucción total por compresión de la uretra es una presentación que se aún se observa en algunas partes de nuestro país.

El examen físico del cáncer de próstata puede mostrar una próstata de tamaño normal o aumentada. De hecho, el tamaño en sí mismo no es la variable más importante para sospechar cáncer de próstata. Es la consistencia dura o pétreo de toda la próstata o de las nodulaciones tumorales lo que hace sospechar el diagnóstico maligno. Debemos recordar que la hiperplasia prostática, el diagnóstico diferencial por excelencia, es esencialmente ubicuo en varones mayores.

El diagnóstico se establece por una biopsia de próstata tras-rectal guiada por ecografía. Debe medirse también el antígeno específico de próstata. En general, nadie duda de realizar la biopsia en pacientes con síntomas sugestivos de cáncer de próstata y un PSA mayor de 10 no explicable por otras causas (ie, prostatitis). Para los pacientes con un tacto rectal anormal, pero no característico, y PSA levemente elevado (menor de 10) se recomienda la medición del PSA libre. Si la fracción del PSA libre es menor del 15%, se debe practicar la biopsia. Si es mayor de 15%, se debe repetir el proceso en unos 6 meses.

La detección del cáncer de próstata en ese grupo de aproximadamente 20% de pacientes que tienen un PSA normal y un tacto rectal normal es particularmente difícil. En general, un PSA menor de 2 descarta un cáncer de próstata, así que se puede repetir el tamizaje según el protocolo. Si el PSA es mayor de 2, se recomienda la medición de velocidad del PSA amparado en que el incremento del PSA es muy acelerado en el cáncer de próstata, y no lo es en la hiperplasia prostática benigna. El punto de corte es 0.75 ng/mL por año. Pongamos un ejemplo, paciente de 62 años con PSA de 3.2, se le realiza un nuevo PSA a los 6 meses y está en 3.8, tuvo un incremento

del PSA de 0.6 que corresponde a una velocidad de 1.2/año. Ambos valores son "técnicamente" normales, pero la velocidad está francamente acelerada y se recomienda obtener una biopsia de próstata.

La inmensa mayoría de los cánceres de próstata son adenocarcinomas. Existen carcinomas de células pequeñas, y otras histologías, pero estas son menos comunes, y no se discutirán en estos apuntes. En el cáncer de próstata es frecuente la coexistencia de varios grados de diferenciación neoplásica en el mismo espécimen. Así que un mismo espécimen puede albergar células muy bien diferenciadas (parecidas a las células normales), así como componentes menos diferenciados. Es importante tratar de adjudicar cuál componente predomina, pero el pronóstico es dado por ambos. Esto lo reconoció el doctor Gleason que estableció un sistema de reporte que se basa en el grado de diferenciación del componente dominante y del componente subordinado con números de 1 a 5. El 1 es muy bien diferenciado, y el 5 es indiferenciado. Veamos un ejemplo. Supongamos que la patología muestra un componente dominante pobremente diferenciado, algo así con un 4; y el componente no dominante totalmente indiferenciado, un 5; el reporte de patología lo clasificaría como un Gleason 4 + 5. El score sería la suma de los componentes, en este caso 9. Sin embargo, un Gleason 5 + 4 no es lo mismo que un Gleason 4 + 5, pues hay mayor agresividad en el primero que en el segundo, así ambos tengan el mismo score. Pero la simplificación que se deriva del Gleason score es suficiente para la toma de decisiones. En general, se considera de bajo grado los tumores con Gleason score de 6, o menos. Se consideran con grado intermedio los tumores con un score de 7. Los scores 8-10 son considerados de alto grado.

Algo sobre la biología del cáncer de próstata. El Cancer Genome Atlas Project ha mostrado que el cáncer de próstata es uno de los que menos cargas mutacionales tienen de los tumores de ocurrencia común. La anomalía más frecuentemente encontrada es la fusión de los genes *TMPRSS2-ERG* que une un factor de transcripción (*ERG*) con un gene que responde al receptor de andrógeno (*TMPRSS2*). El papel de este gen de fusión no está claro, sólo que se encuentra en aproximadamente el 80% de los pacientes con cáncer de próstata.

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de próstata, debemos establecer el grado de extensión de la enfermedad. Para ello, apelamos a la clasificación del TNM que hemos utilizado en otras neoplasias. En el cáncer de próstata hay muchos vericuetos clasificatorios fruto de décadas de seguimiento de cohortes de pacientes. Sólo quiero resaltar aquí algunos puntos esenciales. El primero, es que se incorpora siempre la mejor evidencia clínica o por imágenes que nos hable de extensión ANTES DE INICIAR TRATAMIENTO. Por ejemplo, si el tacto rectal es normal, y la RM es anormal, se incorpora la información que nos da la RM para su clasificación.

Veamos una simplificación del T que es útil. Se consideran T1 los tumores que se detectan incidentalmente en cirugía de próstata por otras causas (T1a, T1b), o los detectados por tamizaje de PSA en ausencia de anomalías aparentes en la próstata (T1c). Los T2 son tumores confinados a la próstata que son evidenciables clínicamente, o por imágenes. Los T2a comprometen un sólo lóbulo, y los T2b comprometen ambos. Los T3 son tumores que se extienden más allá de la cápsula prostática. Si no comprometen la vesícula seminal se clasifican como T3a; si la comprometen, son T3b. Se clasifican como T4 los tumores que comprometen estructuras vecinas distintas a la vesícula seminal.

La presencia de ganglios linfáticos regionales comprometidos es N1. Si no hay evidencia de ganglios linfáticos regionales comprometidos, se clasifica como N0. Cuando hay compromiso metastásico se denomina M1. Si las metástasis están confinadas a tejidos blandos (más allá de los ganglios linfáticos regionales), se denomina M1a. Si las metástasis se extienden a los pulmones (con o sin compromiso aparente de tejidos blandos) es M1b. Si hay extensión a otros sitios distintos a los pulmones o tejidos blandos, se denomina M1c.

La clasificación por estadios para cáncer de próstata es razonablemente simple. Arranquemos de atrás para adelante. Se clasifican como estadio IV cualquier T4, cualquier N1, y cualquier M1. Se clasifican como estadio III cualquier T3 (obviamente, N0 y M0). Se clasifican como estadio II los T2 N0 M0, y los T1 de alto grado (Gleason 8-10). Se clasifican como estadio I los T1 N0 M0 de riesgo bajo e intermedio.

En mi práctica diaria, el estadio es importante para la toma de decisiones de los pacientes con etapas III y IV. Sin embargo, para los estadios más tempranos, la evaluación de otros parámetros es necesaria para discernir el mejor manejo. Iniciemos con el diagnóstico de extensión de la enfermedad. En general, los pacientes con un T1/T2 de bajo riesgo, es decir, con PSA menor de 10 y Gleason menor de 7, pueden investigarse con una RM de pelvis antes de la terapia loco-regional definitiva. Para pacientes con sospecha de enfermedad avanzada, se puede adicionar un TAC de tórax, abdomen y pelvis, así como gammagrafía ósea para descartar metástasis óseas. Ambos tests pueden ser reemplazados por una RM corporal total. Mientras más avanzada la enfermedad, menos importante es la evaluación de la enfermedad loco-regional; y mientras más temprana la enfermedad, menos importante es la evaluación para descartar metástasis a distancia. No hay absolutos, y hay grises. El juicio clínico individual ayudará a guiar la investigación más apropiada en cada paciente.

El tratamiento del cáncer de próstata es otra área de gran complejidad, que requiere del concurso de muchos especialistas: urología, radioterapia, patología, laboratorio clínica, radiología, oncología y medicina nuclear. Cada uno de ellos aporta su conocimiento para ayudar a definir el tratamiento más adecuado. En general, el tratamiento de enfermedad metastásica es con terapia sistémica. El tratamiento con

enfermedad localizada es con terapia local. Y la enfermedad localmente avanzada se trata con una mezcla de las dos. Voy a tratar de resumir los escenarios más comunes, con un enfoque simplificado que ilustre la política general.

Para el cáncer de próstata localizado, de bajo riesgo (T1c-T2a; PSA 10, o menos; Gleason de 6, o menos) se puede recomendar prostatectomía radical, radioterapia o vigilancia atenta (*active surveillance*) que consiste en ultrasonido prostático y PSA cada 3 meses, con biopsias prostáticas seriales si hay deterioro en alguna de las dos. Otra opción es esperar con PSA cada 6 meses, y definir conducta si hay alteración incremental en éste. Dependiendo de las comorbilidades y preferencias de los pacientes puede haber candidatos para cada una de estas 4 opciones (5 si tenemos en cuenta que la radioterapia puede ser administrada con teleterapia o braquiterapia con semillas radiactivas insertadas en la próstata). En estudios grandes se ha establecido que la mortalidad por cáncer de próstata disminuye con cirugía al comparar con la espera. Otros estudios han demostrado que la radioterapia externa y la cirugía obtienen idéntico control antitumoral en estadios tempranos. Otros estudios han demostrado que en pacientes seleccionados potencialmente tratables con braquiterapia, la recurrencia local es un poco mayor que con cirugía o radioterapia externa, pero que esta recurrencia es rescatable con otras maniobras sin impactar la supervivencia. Los efectos secundarios de la prostatectomía radical y la radioterapia son las consideraciones que guían la elección del tratamiento en muchos de mis pacientes. La disfunción eréctil y la incontinencia son más comunes con la cirugía. La cistitis y proctitis actínica son más comunes con la radioterapia. La disfunción eréctil es marginalmente menor con la radioterapia que con la cirugía. El tratamiento adyuvante con antiandrógenos no se recomienda.

Para el cáncer de próstata con enfermedad localizada de riesgo intermedio (T2b, o PSA 10-20, o Gleason 7) se recomienda radioterapia + análogos de LH-RH por 4 meses. Otra opción es la prostatectomía radical. Sin embargo, mi preferencia clara en este grupo de pacientes es la radioterapia + terapia hormonal porque la hormonoterapia ha demostrado beneficio claro en estos pacientes, y no así cuando se administra después de prostatectomía. En general se recomienda un antiandrógeno puro iniciando una semana antes de la inyección de un análogo de LH-RH (bicalutamida seguida por goserelina, es una opción muy utilizada), seguida por la radioterapia. Se suspende el antiandrógeno al mes de su administración, y se continúa con el análogo de LH-RH por 4 meses. El mecanismo de acción del análogo de LH-RH es causar regulación hacia abajo de la secreción de las gonadotropinas suprimiendo la producción de testosterona por los testículos. Se debe administrar el antiandrógeno puro ANTES del LH-RH para evitar el incremento transitorio que puede desencadenar éste en las gonadotropinas mientras causa saturación de receptores.

Para pacientes con cáncer de próstata con enfermedad localizada de alto riesgo (T2c o PSA mayor de 20 o Gleason mayor de 8) se recomienda radioterapia externa con

hormonoterapia peri-radioterapia y adyuvante por 6-24 meses. En general, prefiero los 24 meses basados en estudios recientes que demuestran beneficio con un bloqueo más prolongado. El bloqueo androgénico es bien tolerado por la mayoría de los pacientes pero existen riesgos de incremento de la enfermedad coronaria, aumento de peso, ginecomastia, síntomas vasomotores y disfunciones sexuales como la pérdida de la libido. Algunos advocan por el bloqueo intermitente, con vacaciones de la deprivación androgénica. Sin embargo, en enfermedad metastásica se ha demostrado que las "vacaciones" se asocian a desenlaces menos favorables que el bloqueo continuo. En este subgrupo, al menos en teoría, se puede considerar la prostatectomía radical como una forma de tratamiento apropiada. Sin embargo, no la favorezco porque la probabilidad de que se la re-estadificación postoperatoria me fuerce a complementar con radioterapia es demasiado alta, aumentando innecesariamente la morbilidad asociada al tratamiento. Para tumores localmente avanzados (T3 o T4), no existe la opción quirúrgica y se recomienda la combinación de radioterapia + hormonoterapia por 6 meses a 2 años. Al igual que en otras situaciones, prefiero el bloqueo más prolongado. Los resultados en 2015 de un estudio muy grande (RTOG 0521) demuestran que la adición de quimioterapia con docetaxel + prednisona, por seis ciclos, cada 3 semanas, iniciando 28 días después de terminada la radioterapia incrementa la supervivencia en pacientes con enfermedad localmente avanzada o con enfermedad localizada de alto riesgo.

El seguimiento de los pacientes tratados con intención curativa pivotea sobre la medición del PSA. Se considera que un PSA menor de 0.02 es indicador de respuesta óptima a la cirugía radical. Un PSA menor de 0.2 se considera el indicador de respuesta óptima a la radioterapia. En general, inicio investigación para enfermedad avanzada por falla al tratamiento cuando el PSA aumenta por encima de 2. El tiempo de duplicación del PSA es un buen parámetro para tratar de inferir la agresividad de la progresión de la enfermedad. Una duplicación de menos de 60 días, es bastante preocupante. Una duplicación de un año, es posible que no genere problemas reales al paciente, aún con progresión continua.

Cuando el cáncer de próstata es estadio IV, el manejo local busca la paliación de los síntomas obstructivos, si los hay; y éste se puede obtener con radioterapia (algunos pacientes con T4 pueden ser tratados con intención curativa como se ve en el párrafo previo). La terapia loco-regional deja de ser importante para la gran mayoría de pacientes. Existe una plétora de opciones terapéuticas para el cáncer de próstata metastásico. Estas incluyen vacunas (sipoleucel), radioisótopos como Radio 223, antiandrógenos de todos los sabores, bloqueadores de la síntesis de andrógenos, análogos antagonistas de LH-RH, agonistas de LH-RH, quimioterapia de primera línea, radioterapia para la metástasis, etc. La discusión detallada de las diferentes opciones (algunas de las cuáles no están disponibles en Colombia) se sale del ámbito de este escrito. Sin embargo, puedo resumir el enfoque con unas pocas palabras así: en general, el pilar del manejo del cáncer de próstata avanzado es la hormonoterapia, con

la terapia antiandrogénica. Usualmente se inicia con un análogo de LH-RH buscando un bloqueo androgénico continuo. Algunos adicionan un antiandrógeno como la bicalutamida. La castración quirúrgica es otra opción, igualmente eficaz en esta situación. En muchos pacientes, el control con estas maniobras dura varios años, incluso décadas. Cuando la enfermedad empieza a progresar (PSA que incrementa, metástasis documentadas por imágenes), se puede considerar la administración ADICIONAL de la abiraterona que interfiere con la formación de andrógenos adrenales o el uso de quimioterapia con Docetaxel + Prednisona (existe evidencia para ambas estrategias). Cuando se inicia la quimioterapia con Docetaxel, se considera que se trata un carcinoma de próstata resistente a la castración o CRPC (por sus siglas en Inglés). La supervivencia del CRPC es usualmente de 1-2 años. Si hay progresión al docetaxel, se puede considerar quimioterapia de segunda línea o abiraterona, si no se usó previamente. Como las metástasis óseas son una constante en los pacientes con cáncer de próstata avanzado, se recomienda la administración de agentes que modifican el hueso como los bisfosfonatos o el inhibidor del ligando del RANK, denosumab. Estudios recientes indican que el Denosumab es mejor que los bisfosfonatos en estos pacientes. Esta es una visión simplificada, pues no incorpora en su justa medida la indicación de Radio 223 que está indicado en pacientes con carcinoma resistente a la castración con metástasis óseas (casi) exclusivas (se permite compromiso de tejidos blandos de hasta 3 cm de diámetro). Para pacientes que debutan con enfermedad metastásica muy agresiva (5, o más lesiones metastásicas en hueso o M1c) se recomienda iniciar tratamiento con Docetaxel + Prednisona + análogos de LH-RH (y droga modificadora de hueso). Varios estudios (CHARTEED y STAMPEDE) han demostrado un incremento en la supervivencia con la adición de quimioterapia temprana en pacientes con cáncer próstata avanzado en los que no se ha documentado resistencia hormonal, particularmente si tienen enfermedad de altísimo riesgo. El incremento en la supervivencia con la quimioterapia se encuentra tanto en pacientes que tiene disminución del PSA, como en los que no. Así que el PSA no se convierte en una variable confiable para evaluar respuesta al tratamiento. Los métodos con imágenes convencionales se vuelven más importantes. Ocasionalmente, encontramos pacientes con cáncer de próstata con extenso compromiso metastásico, refractario primario (es decir, desde el comienzo) a las hormonas. Estos paciente frecuentemente tienen PSA en rango levemente elevados. Algunos estudios han mostrado que estos pacientes han tenido un viraje a un carcinoma de células pequeñas de próstata con un pronóstico muy grave, pero pueden responder a combinaciones basadas en platino.

El pronóstico del cáncer de próstata depende del estadio, niveles de PSA, la agresividad biológica del tumor, y del tratamiento recibido. Existen nomogramas que incorporan todas estas variables, arrojando un número. Número que nunca he visto que sirva para mucho. Como este es un documento educativo, sí creo que sea apropiado decir que los pacientes con estadio I tienen una curación cercana al 90%, los pacientes con estadio II obtienen control de la enfermedad en aproximadamente 80%. Los pacientes con estadios III controlan su neoplasia en aproximadamente el

60%. Los pacientes con estadios IV usualmente no son curables, y su supervivencia puede variar grandemente. En general, pacientes con gran carga tumoral y alto riesgo por patología tienen supervivencias de unos pocos meses. Los pacientes con menor carga tumoral con tumores bien diferenciados tienen supervivencias de varios años, aún con enfermedad metastásica. Un número que puede ayudar a tener una idea es 30% de supervivencia a 5 años (pero es falso, en casi todos... por lo que acabamos de ver).

Medellín, Mauricio Lema Medina.

Versión inicial: 02/2016.

Apuntes sobre cáncer del pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Comentarios iniciales

El cáncer es el principal asesino oncológico en el Mundo con aproximadamente 2 millones de casos por año, y casi el mismo número de muertes en el mismo intervalo. Si bien es cierto que existen otros factores de riesgo para el cáncer de pulmón, el que es realmente importante es el tabaquismo. Se considera que aproximadamente 90% de los cánceres del pulmón en varones es atribuible al tabaco (70% en mujeres). El riesgo de cáncer de pulmón es 25 veces mayor en fumadores que en quienes nunca han fumado. Este riesgo disminuye con el cese del tabaquismo pero nunca se ubica en el mismo punto que el de quienes nunca han fumado. A los 15 años de cese del tabaquismo el riesgo pasa de 25 veces a sólo 1.5 veces el de quien nunca fumó. Otros factores de riesgo incluyen trabajo con asbesto, el gas radón que se concentra en viviendas que permanecen cerradas durante todo el año, etc. En Colombia el tabaquismo activo es de aproximadamente 12% de la población, por debajo del que se encuentra en los Estados Unidos (aproximadamente 20%), y menor que en países europeos que alcanza casi el 40%. La pandemia de cáncer de pulmón sólo comienza pues los chinos están adoptando el tabaquismo con gran entusiasmo, y ello se traducirá en un incremento espectacular en la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón. En Colombia la incidencia y mortalidad por cáncer del pulmón es esencialmente idéntica, aproximadamente 20/100.000 y 10/100.000 en hombres y mujeres, respectivamente y se ha convertido en una de las primeras causas de muerte por cáncer compitiendo con la mortalidad por cáncer de estómago, cáncer de mama y cáncer de próstata.

Tamizaje para cáncer de pulmón

La USPSTF de los Estados Unidos recomienda el tamizaje anual para cáncer del pulmón con TAC de bajas dosis (LDCT) en adultos entre los 55 y 80 años fumadores con al menos 30 paquetes-año (1 paquete de cigarrillos al día por 30 años), o aquellos que cesaron con la misma carga acumulada de tabaquismo que cesaron en los últimos 15 años. Se suspende el tamizaje cuando se cumplan 15 años de cese, o si hay alguna situación que impida el tratamiento de un tumor detectado por este método. Utilizando el tamizaje como está estipulado aquí se logra disminuir la mortalidad por cáncer del pulmón en aproximadamente 20%.

Nódulo pulmonar solitario

La presencia de nódulos pulmonares solitarios detectados por imágenes como rayos X o TAC, es relativamente común, dado que algunos procesos cicatriciales de enfermedades inflamatorias pulmonares dejan secuelas visibles radiológicamente. Las recomendaciones internacionales para el enfoque y manejo de nódulos pulmonares solitarios son: 1. No se procede a resección si hay imágenes radiológicas previas (2 años o más) que muestre el mismo nódulo sin NINGÚN cambio en el intervalo y 2.

También se puede manejar sin investigación adicional cuando el nódulo exhibe un patrón de calcificación sugestivas de enfermedad benigna: uniforme, en capa de cebolla. Para prácticamente cualquier otra modalidad de nódulo pulmonar, incluyendo calcificaciones irregulares, se recomienda esclarecer el diagnóstico, iniciando el estudio con un PET-CT que tiene excelente sensibilidad y especificidad. Si el PET-CT muestra que el nódulo es metabólicamente inactivo, se puede practicar seguimiento sin investigación adicional. En oportunidades, cuando las masas pulmonares son grandes y periféricas, se puede proceder al diagnóstico por biopsia dirigida por TAC. Cuando las lesiones son más centrales, se puede practicar fibrobroncoscopia con biopsia (y citología de lavado bronquial). Es importante establecer el diagnóstico porque los tratamientos varían según los diferentes tipos de neoplasia (como se describe más adelante).

Presentación clínica

Existen varios escenarios comunes de presentación clínica. Tal vez el más frecuente en mi práctica es el paciente fumador, mayor de 50 años, con síntomas respiratorios crónicos y pérdida de peso no explicada (más del 5%). Se le realiza una imagen, y se observa enfermedad neoplásica en el pulmón. La investigación adicional clarifica el diagnóstico. Otro escenario frecuente es la exacerbación o instauración de síntomas respiratorios (tos, expectoración, hemoptisis) en paciente con o sin enfermedad pulmonar. Se le realiza una imagen (TAC o rayos X) y se observa la lesión sospechosa que origina las investigaciones diagnósticas adicionales. Otras veces, la presentación es por síntomas relacionados con aspectos mecánicos tumorales o metástasis: convulsiones por metástasis cerebrales, fracturas patológicas por compromiso óseo metastásico, síndrome de vena cava superior por compromiso mediastinal, disfonía que no cesa, derrame pleural de reciente aparición. En algunas oportunidades se establece el diagnóstico luego de la investigación de síndromes paraneoplásicos como: hipercalcemia, hiponatremia (SIADH), síndromes miastenoides (como Eaton-Lambert), síndrome de Cushing, etc.

Diagnóstico

Dependiendo de la situación clínica, las modalidades diagnósticas más comunes son Fibrobroncoscopia con biopsia para masas centrales, biopsia dirigida por TAC para masas periféricas, mediastinoscopia o mediastinotomía. Ocasionalmente se requiere de toracotomía con lobectomía o pneumonectomía. Una modalidad que no es muy utilizada pero que puede ofrecer el diagnóstico es la citología de esputo (especialmente la seriada con 3-5 muestras). La patología debe clarificar si se trata de un carcinoma de células pequeñas o de un carcinoma de células no pequeñas del pulmón (que incluye adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma lepidico, carcinoma de células grandes, etc). Sin embargo, con el advenimiento de la terapia dirigida, los estudios requeridos para establecer la presencia de mutaciones potencialmente accionables exigen una muestra mayor. Así que se considera que es esencial al menos una biopsia por tru-cut con buena celularidad tumoral.

Manejo del espécimen patológico en el cáncer de pulmón

Dado que la mayoría de los pacientes con cáncer del pulmón no son operables, la disponibilidad de tejido neoplásico tiende a ser limitada. Se requiere, por lo tanto un análisis cuidadoso y eficiente del tejido para extraer la mayor cantidad de información útil al mismo. En general, se recomienda que al espécimen de la biopsia se le realice una placa para tinción con hematoxilina-eosina que permite establecer que se trata de un carcinoma NSCLC o SCLC. Una segunda placa se tiñe para marcadores de inmunohistoquímica adecuados: sinaptofisina o cromogranina para la corroboración de que se trata de un SCLC (ver aparte de SCLC para la discusión de esta entidad). Cuando no es un SCLC, se tiñe con TTF1 y p63 si es NSCLC. Si es p63+ se considera que es un carcinoma escamocelular. Si es TTF1+ se considera que es un no-escamoso (usualmente, adenocarcinoma) y se debe reservar una placa para realizar FISH para ALK/EML4 (ver abajo), y el resto del material tumoral para estudios genómicos que incluyan la búsqueda activa de mutación del EGFR.

Clasificación por estadios del NSCLC

Los sitios comunes de diseminación tumoral por cáncer del pulmón son hilio, mediastino ipsilateral y contralateral, pleura, pericardio, pulmón ipsilateral, contralateral, hígado, adrenales, hueso y cerebro. Se puede tener una evaluación aceptable de los mismos con un TAC de tórax, RM de cráneo y gammagrafía ósea. Cuando se está considerando practicar una cirugía con intención curativa (ie, nódulo pulmonar solitario), es mejor realizar un PET-CT (con una RM de cráneo) pues estas modalidades de alta sensibilidad permiten detectar metástasis ocultas con mayor eficiencia, evitando cirugías fútiles. Cuando hay duda de si existe compromiso o no en el mediastino, se recomienda una mediastinoscopia.

TNM8

Este año se inicia la adopción del nuevo sistema de TNM que se describe a continuación (*International Association for the Study of Lung Cancer, 2015*).

T - Tumor primario		
Tx		Tumor primario no evaluable
T0		No evidencia de tumor primario
T1		Tumor con un diámetro mayor no superior a 3 cm, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin compromiso del bronquio principal.
	T1a(mi)	Carcinoma mínimamente invasivo
	T1a	Tumor de hasta 1 cm de diámetro.
	T1b	Tumor de más de 1 cm, pero no mayor de 2 cm
	T1c	Tumor de más de 2 cm, pero no mayor de 3 cm
T2		Tumor de más de 3 cm, pero no mayor de 5 cm, o tumor con cualquiera de las siguientes características: compromete el bronquio fuente (sin comprometer la carina), invade la pleura visceral, se asocia a atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende a la región hilar.
	T2a	Tumor de más de 3 cm, pero no mayor de 4 cm.
	T2b	Tumor de más de 4 cm, pero no mayor de 5 cm.
T3		Tumor de más de 5 cm, pero no mayor de 7 cm, o tumor que invade directamente cualquiera de las estructuras siguientes: pared costal, nervio frénico, pericardio parietal, nódulos tumorales adicionales que comprometen el mismo lóbulo pulmonar donde está ubicado el tumor primario.
T4		Tumores de más de 7 cm o que comprometan cualquiera de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulos pulmonares separados en lóbulos diferentes al del tumor primario, en el mismo pulmón.

N - Ganglios linfáticos regionales		
Nx		Ganglios linfáticos regionales no evaluables.
N0		Sin compromiso ganglionar regional
N1		Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, así como ganglios intrapulmonares, incluidos los comprometidos por extensión directa
N2		Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales.
N3		Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales o hiliares contralaterales. Metástasis a ganglios linfáticos escalenos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.

M - Metástasis a distancia		
M0		No metástasis a distancia
M1		Metástasis a distancia
	M1a	Nódulos tumorales separados en un lóbulo pulmonar contralatera; compromiso tumoral en pleura o pericardio; o derrame pleural o pericardio malignos.
	M1b	Metástasis extratorácica aislada.
	M1c	Múltiples metástasis extratorácicas.

La clasificación por estadios es:

T/N-M	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Se consideran tumores tempranos los estadios I y II. Se consideran tumores localmente avanzados los estadios III. Se consideran tumores avanzados los estadios IV. Aproximadamente 30% son estadios I y II, 30% son estadios III y 40% son estadios IV al momento de la presentación.

Tratamiento

Cirugía

Estadios I y II

Para tumores de estadio temprano (I y II) el tratamiento principal es la resección por medio de la lobectomía o pneumonectomía. Esta claro que las resecciones menores se asocian a una más pobre supervivencia. Para pacientes con riesgo quirúrgico prohibitivo se utiliza radioterapia como terapia de control local. No existe evidencias de que la cirugía sea superior a la radioterapia o viceversa puesto que no se han hecho estudios prospectivos aleatorizados. Otra modalidad que está tomando fuerza en los pacientes que no son candidatos a cirugía por sus comorbilidades es la radioterapia de altas dosis estereotáctica (SBRT), conocida también con radiocirugía robótica en nuestro medio.

Para los estadios I no se recomienda quimioterapia adyuvante. Para estadio IIA algunos ofrecen quimioterapia adyuvante, otros no. En general, para los estadios IIB se recomienda quimioterapia adyuvante. Esquemas basados en cisplatino son los que han demostrado incrementar la supervivencia en forma clara. La combinación cisplatino más vinorelbina o cisplatino más pemetrexed son utilizadas con frecuencia. Algunos utilizamos carboplatino más paclitaxel en pacientes que consideramos

candidatos malos para cisplatino. En general, se administra tratamiento con quimioterapia por unos 4 meses.

La radioterapia adyuvante no se recomienda en forma rutinaria pues existe evidencia que puede impactar en forma negativa en la supervivencia. Sin embargo, la información que alimentó esa evidencia incluyó pacientes tratados con equipos de radioterapia muy primitivos que no se parecen en nada a los actuales. Mi equipo irradia a los pacientes resecaados con márgenes comprometidos o estrechos, o si se documenta compromiso mediastinal en la patología definitiva. La supervivencia a largo plazo de este grupo de pacientes se estima en aproximadamente 40-50%.

Estadíos III (Carcinomas Localmente Avanzados)

Existe mucha controversia sobre el manejo óptimo de este grupo de pacientes: en algunos casos se pueden manejar como estadios I y II (especialmente algunos estadios IIIA), pero la inmensa mayoría de estos pacientes no son operables por su compromiso del mediastino o de estructuras vitales. Para estos pacientes el estándar de manejo es la combinación de quimioterapia con radioterapia. La evidencia ha demostrado que la administración concurrente (es decir, en el mismo día) de la quimioterapia y la radioterapia ofrece los mejores resultados en cuanto al control a largo plazo de la enfermedad. Los agentes citostáticos que se emplean en la quimio-radioterapia son el cisplatino y el etopósido. La quimio-radioterapia ofrece toxicidades sustanciales como astenia, esofagitis, mielosupresión, náuseas, vómito, pérdida de peso. Por ello se debe seleccionar con cuidado los candidatos a esta modalidad que deben ser lo suficientemente vigorosos para tolerarla. Adicionar quimioterapia posterior a la radioterapia no ofrece beneficio adicional, sólo incrementa la toxicidad. De igual forma, la mayoría de los grupos no recomiendan practicar cirugía después de quimio-radiación definitiva en forma rutinaria. La supervivencia a largo plazo en este grupo de pacientes se observa en aproximadamente un 20%.

Estadíos IV (Enfermedad Metastásica)

NSCLC no escamosos

Pocas áreas en la medicina ha tenido tanto cambio como el tratamiento de NSCLC en los últimos 20 años. Tan sólo en 1995 se consideraba que era inútil ofrecer tratamiento antineoplásico a estos pacientes. La cirugía y la radioterapia no se recomiendan en forma rutinaria cuando hay enfermedad metastásica. Una serie de estudios clínicos con quimioterapia demostraron un pequeño beneficio con la administración de esquemas de quimioterapia basados en platino (cisplatino o carboplatino) en pacientes con suficiente desempeño para tolerar el tratamiento. Estudios adicionales han permitido la incorporación de tratamientos sistémicos de segunda y tercera línea en pacientes seleccionados con NSCLC que no responden a la primera línea. Así mismo, la combinación carboplatino más paclitaxel más

bevacizumab (un medicamento biológico antiangiogénico) logró romper la barrera de 1 año de supervivencia mediana en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón (el bevacizumab no puede ser usado en carcinomas escamocelulares de pulmón porque aumenta el riesgo de sangrado pulmonar fatal). La combinación cisplatino más pemetrexed mostró resultados similares en el mismo subgrupo (el pemetrexed sólo parece funcionar en pacientes con histología no escamosa en NSCLC). De allí que en pacientes no seleccionados con cáncer del pulmón con histología no escamosa se puede administrar la tripleta con el antiangiogénico o dupletas con un platino (cisplatino o carboplatino) más pemetrexed. Para pacientes debilitados pero no totalmente confinados a la cama o silla, se pueden utilizar formas de administración menos tóxicas de estos agentes, como esquemas semanales con dosis menores, con resultados aceptables de control de la enfermedad y paliación de síntomas que son apreciados por los pacientes.

Carcinoma escamocelulares del pulmón

El panorama para pacientes con carcinoma escamocelular del pulmón es menos satisfactorio pues ni el pemetrexed, ni el bevacizumab pueden ser usados como se acaba de mencionar. Además, las mutaciones "accionables" que se mencionarán a continuación son extraordinariamente raras en este subgrupo de pacientes. Siendo así las cosas, la supervivencia mediana de este gran subgrupo de pacientes que incluye aproximadamente 30% de los NSCLC sigue siendo de unos 8-10 meses. Para ellos se recomienda un platino más gemcitabina o paclitaxel como tratamiento inicial.

Terapia dirigida en NSCLC

La genómica llegó al cáncer del pulmón en forma práctica cuando se identificó que un subgrupo de pacientes con adenocarcinoma exhibían una mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y que estas células tumorales eran adictas a su actividad tirosina kinasa constitutivamente activada. Se demostró primero en líneas celulares, y posteriormente in-vivo, que la administración de drogas anti-EGFR como el gefitinib o el erlotinib lograban un efecto antineoplásico muy pronunciado. Tanto el gefitinib como el erlotinib son pequeñas moléculas que inhiben la a tirosina kinasa del EGFR de primera generación. Varios estudios demostraron que el tratamiento inicial (de primera línea) con inhibidores del EGFR en pacientes con mutación del EGFR ofrece control prolongado de la enfermedad. Este subgrupo de pacientes obtiene supervivencias medianas cercanas a los 2-3 años, muy superiores a los pacientes que no tienen mutaciones accionables. Infortunadamente, la mutación del EGFR no ocurre sino en una minoría de pacientes con NSCLC, aproximadamente 10% en occidente. En Asia, estas mutaciones explican casi la mitad de los NSCLC pues son comunes en mujeres asiáticas, no fumadoras. El avance continuado de la ciencia ha permitido el desarrollo de medicamentos de segunda y tercera generación contra el EGFR, convirtiendo este subgrupo de pacientes en una entidad distinta con un manejo esencialmente diferente al de los otros NSCLC.

Unos pocos años después de la identificación de la mutación del EGFR como una diana "accionable" en NSCLC, se identificó una translocación del gen ALK con la producción de una proteína de fusión llamada ALK/EML4. El gen ALK es también una tirosina kinasa que se ha asociado al fenotipo oncológico de un subtipo de linfomas no Hodgkin. La fusión ALK/EML4 en NSCLC es diferente a la observada en linfomas y requiere de estudios específicos para su detección. Los pacientes con mutación del ALK/EML4 responden a otro inhibidor específico de la tirosina kinasa denominado crizotinib. Al igual que la mutación del EGFR, los pacientes con mutación del ALK se concentran en la histología no escamosa, y se encuentran aproximadamente el 3% de este subgrupo. Tanto la mutación del EGFR como la translocación del ALK se consideran mutaciones conductoras ("drivers"), lo que significa que su alteración es suficiente para desencadenar el fenotipo oncológico, y su supresión tiene un impacto sustancial en el control de la enfermedad. En general, las mutaciones conductoras no coexisten en un mismo paciente. Otra mutación conductora que se observa en 1% de los NSCLC compromete al oncogén ROS1, que también responde al crizotinib. También se han desarrollado agentes anti ALK de segunda y tercera generación, y las supervivencia medianas de los pacientes con mutación del ALK están alcanzando 3-4 años, las más altas de todos los NSCLC, cuando tienen acceso a la tecnología. Infortunadamente, al momento de este escrito el crizotinib no está disponible para los pacientes colombianos (lo estará en una semana).

Pese a estas historias alentadoras, sólo una minoría de pacientes con NSCLC exhibe mutaciones accionables. La mutación más común en NSCLC es la del k-RAS. Esta es la mutación clásica de los pacientes fumadores. Infortunadamente, no existen estrategias eficaces para su silenciamiento directo por vía farmacológica. Se están investigando bloqueadores de la cascada del RAS por debajo de éste, con algunos resultados alentadores preliminares. Como se mencionó, el carcinoma escamocelular del pulmón tiene una biología distinta, y no se ha encontrado ningún gen accionable para esta histología.

Inmunoterapia en cáncer del pulmón

La revolución actual en cáncer del pulmón está dada por la incorporación de la inmunoterapia de última generación. Se trata de los anticuerpos contra el PD1. Veamos brevemente cómo funcionan. Para que los linfocitos T citotóxicos puedan matar las células tumorales tienen que interactuar con las mismas en dos sitios. El primero es con los receptores de células T en los linfocitos, que reconoce el antígeno tumoral en la célula maligna. Para que ello suceda, la célula maligna tiene que exhibir el complejo mayor de histocompatibilidad clase II que sirve como cofactor para esta interacción. Esta interacción es necesaria, pero no suficiente. Se requiere una segunda interacción intercelular que compromete las moléculas co-estimuladoras entre el linfocito y la célula tumoral. Cuando ambas interacciones suceden, se produce la lisis tumoral por las perforinas del linfocito T citotóxico. Sin embargo, las células malignas se defienden produciendo PD-L1, que es una molécula que apaga la señal co-

estimuladora al unirse al PD1 expresado en la membrana celular del linfocito T. Esa unión PD1-PD-L1 esencialmente abroga la actividad antitumoral del linfocito T citotóxico. Se han desarrollado varios anticuerpos anti-PD1 y anti-PD-L1 que han demostrado reinstaurar la respuesta inmunológica antitumoral in-vivo. Dos productos están disponibles comercialmente en otros países con actividad anti PD1, el nivolumab y el pembrolizumab. Tanto el nivolumab como el pembrolizumab han revolucionado el pronóstico de pacientes con melanoma metastásico y otras enfermedades oncológicas. Una de ellas es el NSCLC. Varios estudios han demostrado que los agentes anti-PD1 son superiores a la quimioterapia en pacientes con NSCLC que ya han recibido terapia basada en platinos. La buena noticia es que la actividad de los anti-PD1 en carcinoma escamocelular parece ser al menos tan buena, sino mejor, que en otros NSCLC.

NSCLC en pacientes con muy pobre desempeño

No se recomienda terapia antineoplásica específica en pacientes con NSCLC metastásico confinado a la cama todo el día, o la mayor parte del día. Con la excepción del paciente ocasional con NSCLC confinado a la cama o en la cama o silla la mayor parte del día y que tenga mutaciones accionables documentadas en los que puede considerarse su uso.

En la tabla a continuación se resume mi visión actual del tratamiento sistémico óptimo en pacientes con NSCLC metastásico (no practicable en Colombia por disposiciones regulatorias, al momento en que escribo esto).

Situación clínica	Primera línea	Segunda línea
Mutación del ALK, cualquier desempeño	Crizotinib	Anti-ALK de segunda generación
Mutación del EGFR, cualquier desempeño	Erlotinib o Gefitinib	Anti-EGFR de segunda generación
NSCLC no escamoso, sin mutación accionable, buen desempeño (PS0, o PS1)	Platino + Paclitaxel + Bevacizumab o Platino + Pemetrexed	Anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab)
NSCLC no escamoso, sin mutación accionable, desempeño limítrofe (PS2)	Carboplatino (dosis baja) + Pemetrexed o Carboplatino (dosis baja) + Paclitaxel semanal	Considerare Anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab)
NSCLC escamocelular, buen desempeño (PS0, o PS1)	Platino + Paclitaxel o Platino + Gemcitabina	Anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab)
NSCLC escamocelular, desempeño limítrofe (PS2)	Carboplatino (dosis bajas) + paclitaxel semanal	Considerare Anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab)
NSCLC sin mutación accionable, desempeño pobre (PS3 o PS4)	Cuidado paliativo excluido	Cuidado paliativo exclusivo

PS0: Asintomático, PS1: sintomático, pero ambulatorio, PS2: sintomático, no confinado a la cama la mayor parte del día, PS3: sintomático, confinado a la cama/silla la mayor parte del día, PS4: totalmente confinado a la cama.

Otras terapias de soporte

La radioterapia se recomienda en pacientes con metástasis cerebrales, metástasis óseas, compresión epidural y otras situaciones clínicas en las que el compromiso locoregional esté causando síntomas y que pueda administrarse ésta sin toxicidad prohibitiva a órganos vecinos.

Apuntes sobre carcinoma del pulmón de células pequeñas (SCLC)

El carcinoma de células pequeñas del pulmón es la causa de aproximadamente el 10% de las neoplasias malignas pulmonares, y es el que más clara relación tiene con el tabaquismo. Los procedimientos diagnósticos y de estadificación son similares a los de carcinoma del pulmón de células no pequeñas, con la diferencia de que en términos generales se es más liberal en el uso de TAC de cráneo, gammagrafía ósea y biopsia de medula ósea dado que este tumor se disemina en forma más precoz. El objetivo de la estadificación es establecer si se trata de un estadio LIMITADO cuando toda la enfermedad puede ser incluida en un solo campo de radioterapia (enfermedad ipsilateral, con compromiso mediastinal incluso si este es contralateral, etc) o si por el contrario se trata de un tumor EXTENDIDO cuando no toda la enfermedad puede ser incluida en dicho campo (por ejemplo enfermedad compromiso neoplásico en pulmón contralateral, hígado, suprarrenales, cerebro, hueso, derrame pleural o pericárdico maligno, etc).

El SCLC es el extremo más agresivo de los tumores neuroendocrinos. Como los otros tumores neuroendocrinos la positividad para cromogranina y sinaptofisina por inmunohistoquímica, así como el alto grado de proliferación indicado por el número de mitosis (más del 20%) o la tinción elevada de Ki-67 sirven para su caracterización histológica.

Tratamiento

A diferencia del carcinoma de células no pequeñas del pulmón, el carcinoma de células pequeñas usualmente no es susceptible a tratamiento quirúrgico, salvo aquel raro paciente con un tumor diagnosticado en forma extremadamente temprana (< 3 cm) y que es tratado con lobectomía o pneumonectomía. La razón para ello es que este tipo de tumor es de crecimiento extremadamente rápido y es poco probable que se diagnostique en forma tan temprana. La inmensa mayoría de los pacientes tienen diseminación locoregional o metastásica al momento del diagnóstico.

Estadio limitado

El estándar de tratamiento para carcinoma de células pequeñas del pulmón estadio limitado es la quimioterapia con radioterapia torácica y, posiblemente, radioterapia craneal profiláctica. Se considera que el tratamiento sistémico (quimioterapia) debe practicarse desde el inicio por la propensión a metástasis tempranas que tiene esta enfermedad. Existe evidencia de que una radioterapia temprana, es decir simultánea con el inicio de la quimioterapia, es superior a la radioterapia tardía, pero su toxicidad es mayor. Los regímenes de quimioterapia que se pueden utilizar son: dupletas con etopósido y cisplatino (EP). Otra opción es la combinación de Ciclofosfamida Doxorubicina y Vincristina (CAV) alternando con EP. La decisión de cuál es el más recomendable se basa en el perfil de toxicidad que se considere más tolerable para el

paciente. Se considera que si el paciente va a recibir radioterapia torácica, se debe tratar con EP dado que la radioterapia posterior a CAV puede aumentar la cardiotoxicidad. En forma análoga, la respuesta a CAV una vez EP a fallado es superior a la secuencia alterna. Todas estas razones hacen que en términos generales se recomiende EP como terapia inicial de pacientes con carcinoma del pulmón de células pequeñas (en combinación con radioterapia temprana concomitante) a menos que haya una contraindicación expresa. La inmensa mayoría de los pacientes obtienen respuesta con control de la enfermedad con este manejo. La supervivencia mediana es de unos 19 meses. Se obtiene curación a largo plazo en aproximadamente el 10%. Por esta razón se considera que el tratamiento de este tumor tiene fin curativo y debe emprenderse aún en pacientes con marcado compromiso de su estado general y amerita incluso el tratamiento en cuidados intensivos. Esto es también una razón buena para establecer el diagnóstico histológico de todo paciente con carcinoma del pulmón, pues puede ser un carcinoma de células pequeñas, enfermedad que como veremos, tiene probabilidad de curación aún en pacientes con enfermedad diseminada.

El SCLC tiende a hacer metástasis al cerebro, y la quimioterapia tiene penetración pobre al SNC. Por lo anterior, se considera apropiada la administración de irradiación craneal profiláctica una vez terminados los 4 meses de tratamiento con quimio-radioterapia en SCLC estadio limitado.

Estadio extendido

Pocas son las probabilidades de curación en pacientes con estadio extendido de carcinoma del pulmón de células pequeñas, incluyendo enfermedad metastásica. La supervivencia mediana es de 9 meses. Se estima que la curación se obtiene en 5% de los SCLC. El tratamiento en este caso se restringe a quimioterapia, usualmente con EP o con CAV. En ocasiones se consolida el tratamiento con radioterapia para controlar enfermedad metastásica ósea, cerebral, etc.

Por Mauricio Lema Medina

Versión 1 - 2004

Versión 1.1 - 2016/02/21

Cáncer de primario desconocido (CUP)

Por Daniel González Hurtado , estudiante de medicina, Universidad CES, Medellín.

La razón para la elaboración de este documento es realizar una guía de estudio para estudiantes de octavo semestre del CES para el curso de oncología 2016-01. El objetivo es tener un documento claro y conciso del tema cáncer de primario desconocido que sirva de apoyo a los estudiantes.

El cáncer de primario desconocido (CUP, por sus siglas en Inglés) es una entidad poco común pero que aún así está entre las 10 consultas mas frecuentes en oncología clínica y es alrededor de 3-5% de todas las causas de neoplasias. Los sitios mas frecuentes en los que se encuentra la metástasis son ganglios linfáticos, hueso, pulmón e hígado.

Definición

El CUP esta definido como una neoplasia maligna confirmada por histología en la que no se encuentra un tumor primario a pesar de una buena evaluación. Una buena evaluación se refiere a tener un examen físico completo, un TAC contrastado de tórax, abdomen y pelvis en todos los pacientes, además de mamografía en mujeres. El 95% de los CUP son de origen epitelial, de los cuales 60% son adenocarcinomas bien diferenciados, 30% son adenocarcinomas mal diferenciados y un 5% corresponden a carcinomas escamocelulares. En esta categoría se excluyen los melanomas, linfomas y sarcomas, por el hecho que son fácilmente diferenciables y no es necesario el primario para establecer un manejo y una estadificación.

¿Por qué no se encuentra el primario en el CUP?

Existen varias hipótesis por las cuales no se encuentra el origen primario en el CUP. 1. Tumor sea muy pequeño para ser observado por las imágenes con las que contamos actualmente. 2. Tumor haya sido extraído previamente por alguna cirugía sin tener conocimiento de que se tenía un tumor maligno. 3. Que el sistema inmune haya acabado con el tumor primario. 4. Cabe tambien la posibilidad de no identificación del tumor por una evaluación insuficiente.

Biología del CUP

En cuanto a las consideraciones biológicas de este tipo de neoplasias se deben remarcar las principales alteraciones en el numero de cromosomas, en su estructura, o en los genes como tales. En cuanto al numero de cromosomas, la aneuploidia (número anormal de cromosomas) es la más común encontrándose en alrededor de un 70% de los CUPS. Otra alteración en el número de cromosomas es la diploidía (tener dos veces el numero de cromosomas normales). Las alteraciones estructurales más comunes de los cromosomas son las alteraciones del cromosoma 1 (deleciones, translocaciones y amplificaciones), así como las alteraciones del cromosoma 12. La

alteración del cromosoma 12 es importante porque la amplificación del isocromosoma 12p i(12p) puede predecir respuesta a la quimioterapia con platinos. La sobreexpresión de algunos oncogenes son comunes como el RAS, MYC, BCL-2 pero no se ha encontrado que tenga alguna relevancia para la evolución clínica o el tratamiento.

Como dije anteriormente es esencial realizar una historia clínica completa teniendo en cuenta antecedentes personales, familiares, quirúrgicos; se debe realizar un examen físico completo que incluye examen de mamas y examen ginecológico en las mujeres.

Investigación clínica y radiológica en el CUP

Una de las preguntas más frecuentes en este tema es que imágenes se deben solicitar en el contexto de un CUP (tabla 1). La respuesta a esta pregunta es difícil con base en las evidencias científicas en parte por la constante evolución de las imágenes, la inmunohistoquímica y la genética. En todos los textos recomiendan el uso de unos rx de tórax de rutina en todos los pacientes, pero antes de pedirlos hay que preguntarnos si este estudio nos va cambiar la conducta. Me explico, si salen sin algún hallazgo patológico tenemos que confirmar que los pulmones y el mediastino no tienen ningún tumor con un TAC de tórax contrastado y si sale algún hallazgo en los rayos X tenemos que pedir un TAC de tórax contrastado para caracterizar mejor la lesión. Entonces el valor de los rayos X de tórax es cada vez menor. El TAC contrastado de tórax, abdomen y pelvis se ha convertido en un examen de rutina en todos los pacientes con un CUP. Este examen puede encontrar el tumor primario en aproximadamente 20% a 30% de los CUPs. La RM de mama tiene un valor importante en pacientes femeninas con metástasis axilares de un adenocarcinoma de origen desconocido y tienen ecografía y mamografía sin hallazgos patológicos. La RM puede encontrar hasta un 70% de los tumores primarios que no se observaron en mamografía ni ecografía previas.

PET-CT en CUP

Otro de los temas controvertidos hoy en día es el uso del PET-CT. El PET-CT es una imagen que funciona con FDG (fluorodeoxiglucosa) que es una glucosa marcada y el PET nos da una imagen de en qué parte del cuerpo se está captando más glucosa. La gran mayoría de los tumores malignos tienen una captación de glucosa aumentada por su gran actividad metabólica y su metabolismo errático de la glucólisis que es de forma anaerobia y no oxidativa. Hay que tener en cuenta que todo lo que tenga un metabolismo aumentado va captar en el PET-CT, por lo tanto éste no sirve para evaluar el sistema nervioso central. También hay que tener en cuenta que algunas infecciones y estados inflamatorios pueden captar glucosa de forma aumentada. Pasando al tema de CUP, el PET-CT tiene una indicación clara en la literatura que es en pacientes con cáncer escamocelular con metástasis a cuello de primario desconocido. Hay que tener presente que el PET-CT puede encontrar el tumor primario en más de un 85% de los casos pero esto no se ha reflejado en un aumento de la sobrevida del

paciente por lo tanto no se utiliza de rutina. Otra indicación del PET-CT es cuando hay una metástasis solitaria que sea potencialmente resecable, porque si se descartan otras lesiones metastásicas el manejo con metastasectomía es adecuado, con un pronóstico mucho más favorable. Pero hay que tener en cuenta que esto puede ir cambiando en los años siguientes porque cada vez se está utilizando más el PET-CT en diferentes patologías. Además, tiene una ventaja con respecto al TAC o RM contrastada ya que puede ser utilizado en pacientes con falla renal, ya que el "medio de contraste es glucosa".

Endoscopias en CUP

El uso de panendoscopia (endoscopia digestiva superior, laringoscopia, broncoscopia, colonoscopia) está indicada en pacientes con carcinoma escamocelular con metástasis a cuello de primario desconocido. El uso de estos métodos diagnósticos invasivos se debe limitar a la sospecha diagnóstica de cada paciente y no están indicadas de rutina en todos los pacientes.

Marcadores tumorales en CUP

Otra duda que generalmente se viene a la cabeza cuando hay un CUP son la utilidad de los marcadores tumorales. Para empezar a responder esta pregunta se debe dejar en claro que ningún marcador tumoral es diagnóstico y no son suficientes para establecer el diagnóstico de un CUP cuando son tomados como valores aislados. Esto se explica por su falta de especificidad y por un valor predictivo positivo muy bajo. Un caso especial en el que se recomienda un marcador tumoral es paciente masculino con lesiones osteoblásticas. En este caso la PSA sí está recomendada de rutina. Con todo lo anterior no quise decir que no se deben pedir, pero solo están indicados cuando hay una sospecha diagnóstica, para que nos ayude a guiarnos pero no para confundirnos más de lo que estamos cuando nos enfrentamos a un CUP. Los marcadores tumorales que más se solicitan en este contexto son el Ca 125 que se obtiene cuando hay sospecha de carcinoma de ovario, es decir en el contexto de una paciente femenina con ascitis o carcinomatosis pélvica o peritoneal. El Ca 125 es una proteína transmembrana que secretan todas las células epiteliales de origen mülleriano (ovario, trompas de Falopio, endometrio y endocervix), también las de origen celómico (pericardio, pleura y peritoneo). Por lo tanto, no solo el carcinoma de ovario la secreta, sino que muchas otras patologías lo pueden hacer. Otro marcador tumoral solicitado con frecuencia es el antígeno carcinoembrionario (CEA) que se utiliza principalmente cuando hay sospecha de un carcinoma de colon, aunque también puede elevarse en otros carcinomas como mama, tiroides, páncreas, estómago y pulmón; así como en patologías benignas como colecistitis, cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal y pancreatitis. El Ca 19-9 es una proteína que se secreta en los carcinomas de páncreas. Exhibe una sensibilidad hasta del 90% pero la especificidad es del 70%. Esta especificidad es baja porque otros tumores también pueden secretar esta sustancia como son los de origen biliar y los de origen hepático. Además para que se secrete el paciente debe tener el antígeno de Lewis positivo y un 10% de la población general

son Lewis negativos. La bHCG es útil en pacientes masculinos con tumores de la línea media que nos hacen sospechar un tumor de origen germinal. En estos pacientes también se encuentra elevado el AFP este marcador es específico cuando está a niveles muy elevados porque las dos opciones diagnósticas más probables son un tumor germinal o un hepatocarcinoma.

Tabla 1. Investigaciones recomendadas en CUP

Evaluación sugerida	Población objetivo
Historia clínica y examen físico completo	Todos los pacientes
Laboratorios básicos	Todos los pacientes
TAC de tórax, abdomen y pelvis	Todos los pacientes
Mamografía	Todas las mujeres
RM de mama	Mujeres con metástasis axilares
Alfa fetoproteína y bHCG cuantitativa	Tumores de la línea media
Antígeno específico de próstata	Varón con metástasis óseas
PET-CT	Carcinoma escamocelular cervical
Endoscopias	Según indicios clínicos y de laboratorio
Octreoscan y cromogranina A en suero	Tumores neuroendocrinos

Patología en el CUP

Una herramienta de suma importancia en este tema es algo de lo que menos sabemos los médicos en general que es patología, el uso de tinciones y de la inmunohistoquímica. Este documento no tiene como objetivo un master en patología pero si es importante reconocer algunos patrones de inmunohistoquímica que nos pueden guiar al diagnóstico y al tratamiento de los pacientes con CUP. El CUP más frecuente encontrado como lo había mencionado anteriormente es el adenocarcinoma bien diferenciado con un 60% de los casos, sigue el adenocarcinoma mal diferenciado que es alrededor de un 30-35%, después sigue el carcinoma escamocelular con un 5% de los casos, y el tumor neuroendocrino (NET) con un 2% de los casos. En muchas oportunidades este diagnóstico no es solo por su estructura al microscopio sino que es necesario la inmunohistoquímica.

En cuanto a la inmunohistoquímica es importante reconocer algunas citoqueratinas, factores de transcripción, marcadores citoplasmáticos, proteínas de membrana y factores moleculares que nos pueden ser de utilidad. Las citoqueratinas son proteínas de filamento intermedio características de las células epiteliales, aunque se hayan descrito más de 54 citoqueratinas. solo vamos a hablar de las dos más utilizadas en este contexto que son la CK-7 y CK-20. La positividad de CK20 (con negatividad de CK7) es característica de carcinoma de colon (así como de un carcinoma de célula de Merkel que es muy raro). El perfil opuesto, CK7+ (con CK20 negativo), es común en cáncer de mama, ovario, endometrio, tiroides y adenocarcinoma de pulmón. La

coexistencia de CK7+ y CK20+ es frecuente en adenocarcinoma de esófago, estómago, páncreas y urotelial. La negatividad de ambos marcadores es usual en cáncer de próstata, hepatocelular, de células renales y adrenocortical. De los marcadores citoplasmáticos y receptores de membrana voy solo a nombrar unos pocos que me parecieron importantes porque están involucrados en algunos de los tumores mas frecuentes. La mamaglobulina es una proteína que expresa el carcinoma de mama en mas de un 80% y tiene una buena especificidad. La tiroglobulina es expresada en los carcinomas de tiroides folicular y papilar que son los dos mas frecuentes, con una sensibilidad de 80-90% La PSA es expresada en los carcinomas de próstata con una alta sensibilidad y especificidad. HepPar-1 es expresado en hepatocarcinoma con una sensibilidad de 70-90%. Otros marcadores importantes son los factores de transcripción de los cuales solo voy a mencionar los dos mas importantes. El TTF-1 (factor de transcripción de tiroides -1) es muy sensible para carcinoma de pulmón y de tiroides. CDX-2 es secretado por tumores de origen embrionario del intestino medio (duodeno, íleon, yeyuno y colon) y tiene una sensibilidad del 90% para el carcinoma de colon, pero se ha visto que hasta un 30% de los pacientes con tumores gástricos tipo intestinales lo pueden tenerlo positivo. Otros factores nucleares importantes son los receptores de estrógenos y progesterona (ER/PR) que nos pueden ayudar a diagnosticar y guiar el tratamiento en un carcinoma de mama. El p63 es una proteína que es producida principalmente por epitelio estratificado por lo cual nos ayuda a diferenciar un escamocelular. Ya para terminar esta parte de patología es importante reconocer dos marcadores que son importantes en los tumores neuroendocrinos (NET) que son la cromogranina A y la sinaptofisina

Algunos patrones frecuentes

Ya con toda la información previa voy a mencionar algunos patrones que nos puedan sugerir algún primario por ejemplo un adenocarcinoma de mama es CK7+, CK20-, TTF1-, mamaglobulina+, ER+ o PR+. Un adenocarcinoma de pulmón es típicamente CK7+, CK20-, TTF1+, Tiroglobulina-. Un carcinoma de colon es típicamente CK20 +, CK7 -, CDX2+, con un CEA elevado.

Principios fundamentales del manejo, grupos pronósticos favorables y no favorables

Para entrar al tema de lo que es manejo hay que tener presente que son pacientes con un mal pronóstico con una sobrevida promedio menor a 1 año. Se se han descrito varios factores que son de mal pronostico que son tener la LDH aumentada, ECOG ≥ 2 ,varias metástasis, y no respuesta al tratamiento. Además de estos factores también se han encontrado pacientes que tienen cuadro de buen pronostico a continuación se van a enumerar con su respectivo tratamiento. Paciente femenina con metástasis axilares , se debe manejar como un adenocarcinoma de mama estadio II/III. Paciente femenina con ascitis y un carcinoma papilar o seroso con un Ca 125 aumentado, se debe manejar como un carcinoma de ovario estadio III. Paciente masculino con metástasis óseas y un PSA aumentado , se maneja como un carcinoma de próstata estadio IV. Paciente con un escamocelular con metástasis en cuello , se maneja como un carcinoma de

cabeza y cuello estadio IV. Paciente masculino con tumor en la línea media , se maneja como un tumor de origen germinal. Paciente con metástasis solitaria , se maneja quirúrgicamente. Paciente con tumor neuroendocrino NET que dependiendo del grado se maneja como análogos de la somatostatina o como un carcinoma de células pequeñas. Paciente con un adenocarcinoma con inmunohistoquímica de adenocarcinoma de colon se maneja como un carcinoma de colon estadio IV.

Los pacientes que no entran en ninguno de estos grupos se les da quimioterapia según algunos estudios que han demostrado aumentar la supervivencia . Algunas de las combinaciones que más se utilizan son: Carboplatino+Paclitaxel+/- Etoposido o Cisplatino+ gemcitabina.

Bibliografía

1. Fizazi, K., F. A. Greco, N. Pavlidis, G. Daugaard, K. Oien, and G. Pentheroudakis. "Cancers of Unknown Primary Site: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology* 26, no. suppl 5 (September 1, 2015): v133–38.
2. Varadhachary, Gauri R., and Martin N. Raber. "Cancer of Unknown Primary Site." *New England Journal of Medicine* 371, no. 8 (August 20, 2014): 757–65. doi:10.1056/NEJMra1303917.
3. Carcinoma of Unknown Primary Gauri R. Varadhachary, Renato Lenzi, Martin N. Raber and James L. Abbruzzes *Abeloff's Clinical Oncology*, 94, 1792-1803.
4. Varadhachary, Gauri R. "Chapter 42. Carcinoma of Unknown Primary." *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*, 2e. Eds. Hagop M. Kantarjian, et al. New York, NY: McGraw-Hill, 2011. n. pag. AccessMedicine. Web. 19 Dec. 2015.
5. Conner, James R., and Jason L. Hornick. "Metastatic Carcinoma of Unknown Primary: Diagnostic Approach Using Immunohistochemistry." *Advances in Anatomic Pathology* 22, no. 3 (May 2015): 149–67.

Versión 1.1

20.02.2016 - Escrito por Daniel González, edición por Mauricio Lema Medina.

Los esquemas de quimioterapia de uso común en oncología de adultos

Uno de los aspectos que más preocupan al estudiante de medicina cuando inicia su exploración de la oncología es la aparente multiplicidad de esquemas y formas de administración de los tratamientos sistémicos en oncología. Ello se explica porque no todos los agentes antineoplásicos funcionan en todas los tipos de tumores. De hecho, aún cuando se supone que funcionan para una histología específica, no siempre se evidencia la respuesta esperada en los pacientes, especialmente aquellos con enfermedad avanzada refractaria a varias líneas de tratamiento. Por ejemplo, una paciente con cáncer de mama que recibe tratamiento con paclitaxel como primer citostático para el manejo de su enfermedad metastásica (primera línea), y que al progresar su enfermedad se le inicia tratamiento con doxorubicina se dice que pasó a una segunda línea. En el argot oncológico se habla de estas líneas como si fueran claramente definidas. Sin embargo, ello no lo es tanto en muchos casos. Esa misma señora del ejemplo llegó a su primera línea con paclitaxel luego de que progresó a fulvestrant (un medicamento hormonal) y a exemestano más everolimus (un inhibidor de aromataasa más un inhibidor de la mTOR). Entonces, ese paclitaxel es tercera línea? Algunos lo contarían así, otros sólo cuentan las líneas citotóxicas... En fin, es una cosa llena de confusión. Esto ocurre con las enfermedades, como cáncer de mama y próstata, que tienen manejo hormonal y citotóxico en su armamentario. No vamos a dejarnos confundir, y sugiero que hablemos de líneas de quimioterapia de hormonoterapia cada una por separado. La paciente en cuestión, diríamos recibió dos líneas hormonales antes de iniciar con la primera línea de quimioterapia. Eso puede ayudarnos a que la conversación sea inteligible entre nosotros.

Otro aspecto que genera confusión es el uso de acrónimos, siglas, y otras estrategias que nos permiten la comunicación entre iniciados. Es más demorado decir doxorubicina 60 mg/m² cada dos semanas más ciclofosfamida 600 mg/m² cada dos semanas, que decir AC en dosis densas, o ddAC... Pero ello significa que quien lo está escuchando (o leyendo) a uno sabe que AC es doxorubicina 60 mg/m² más ciclofosfamida 600 mg/m² cada tres semanas. Así que el dosis densas, es con ciclo acortado con respecto a 3 semanas. Pero el tema tiene otras implicaciones que no son aparentes por el nombre sólo. cuando uno habla de ddAC a otro experto, él hace una representación mental de las dosis apropiadas de los citotóxicos, cada 2 semanas, y además representa mentalmente que para poder practicar este tipo de tratamiento requiere de factor estimulante de colonias granulocíticas. Ello no está escrito en ddAC, pero está implícito, y ello es fuente de confusión.

Otro aspecto es que un mismo nombre puede significar varias cosas distintas: carboplatino es un esquema muy común que combina carboplatino más paclitaxel (el nombre genérico del Taxol). Pero, paradójicamente, si lo administras en esa secuencia se

cometería un error. La secuencia debe ser primero el paclitaxel (Taxol), luego el carboplatino. Además, algunos carbo-taxol tienen carboplatino a una dosis relativamente alta de AUC 6, otros lo tienen con dosis menor de 5, algunas veces se administra paclitaxel a 200 mg/m², otras veces a 175 mg/m², otras veces cada semana con dosis que también varían (80 mg/m², 60 mg/m²). En fin, un mismo nombre puede significar varios esquemas distintos.

Deberíamos pues dar por terminado este documento, pues está visto que todo es un lago de confusión. Pero no, vamos a tratar de resumir en unos pocos párrafos cosas grandes que sirven al neófito para navegar con éxito en esta marejada.

Arranquemos con cáncer de mama. En general la quimioterapia de cáncer de mama se administra con antraciclinas o taxanos (o ambos). Los esquemas más comunes con AC (doxorubicina más ciclofosfamida), llamada la roja por los pacientes. El taxano que más usa es paclitaxel semanal. Existen variaciones de antraciclinas como EC, donde la epirubicina - más elegante - remplaza a la doxorubicina. FAC en la que se le adiciona fluoruracilo a unas dosis menores de AC. Otras veces el taxano no es paclitaxel, sino docetaxel. Ocasionalmente, se adiciona trastuzumab o carboplatino a la terapia con el taxano, cuando la situación así lo indica. Estas líneas iniciales son más o menos lo mismo para enfermedad temprana (neadyuvancia o adyuvancia), o en enfermedad metastásica. Un esquema que se usa ocasionalmente es el TC que es docetaxel (la T viene de Taxotere, el nombre comercial original del docetaxel). Algunas veces vemos todavía pacientes tratadas con CMF, un esquema viejo que es la combinación de ciclofosfamida más metotrexate más fluoruracilo.

En cáncer de colon, se recomienda quimioterapia con fluoropirimidinas que pueden ser administradas solas o en combinación con oxaliplatino, irinotecán, bevacizumab, cetuximab o panitumumab. Las fluoropirimidinas pueden adoptar la combinación de folinato de calcio más fluoruracilo, o capecitabina (una fluoropirimidina oral). Cuando el folinato más fluoruracilo se administra cada día por 5 días, cada mes, se denomina esquema de Mayo en honor a la clínica Mayo. Cuando se administran cada semana, se llaman esquema de Roswell-Park por otro hospital gringo (o Quásar, por un estudio británico). Lo grave es que si tu le dices a dos oncólogos que se le dio un Mayo, los dos se imaginan cosas que se parecen pero no son necesariamente iguales... y fácilmente el paciente recibió una tercera que en nada se parecía a ninguna de las anteriores. Sin embargo, el perfil de toxicidad del Mayo es lo suficientemente distinto del Roswell-Park como para que sea útil a la hora de lidiar con efectos secundarios que se derivan de los mismos. Cuando la combinación de folinato más fluoruracilo tiene un componente infusional de dos días se denomina DeGramont, en honor del francés que lo describió. Este esquema fue muy famoso en Europa, pero no les gustaba a los norteamericanos, hasta que se estableció que era más eficaz y menos tóxico que el Mayo y el Roswell-Park. A partir de ese momento, el DeGramont se convirtió en la plataforma más importante para el desarrollo de esquemas de tratamiento para

cáncer de colon y recto. La primera adición al DeGramont fue la del Oxaliplatino, y esa combinación se le dio el nombre de FOLFOX. Existen tantos FOLFOX como oncólogos hay en el mundo. El primero que se santificó fue el FOLFOX4, pero es incómodo y tóxico. Se fueron refinando y simplificando la forma de administración del FOLFOX, y hoy se usa algo parecido al FOLFOX6 en muchas partes. Con el tiempo, la gente eliminó el número de FOLFOX6, convirtiéndolo en FOLFOX. La siguiente droga que se combinó con el DeGramont fue el Irinotecán. Me imagino que ya adivinaron qué se les ocurrió a los representantes de la inexistente Real Academia de la Lengua Oncológica para esta combinación. Efectivamente, la llamaron FOLFIRI. Luego se les ocurrió unir el DeGramont con el oxaliplatino y el irinotecán a lo que se llamó FOLFIRINOX o FOLFOXIRI, que son más o menos lo mismo. Qué tal la combinación de Oxaliplatino con capecitabina? Este esquema recibe el nombre de CAPOX, CAPEOX, o XELOX (por Xeloda, el nombre de marca de la primera capecitabina). Cuando se inició el uso del antiangiogénico bevacizumab se le agregó el sufijo Bev a los esquemas. FOLFOX más bevacizumab se convirtió en FOLFOX-Bev. Cuando apareció el anti EGFR cetuximab se le llamó algo similar con cet... Noten que algunos que uno se imaginan que existen, no existen. Me refiero al XELIRI, que sería la combinación de capecitabina más irinotecán. En realidad, existió pero la diarrea que contribuía cada uno de los agentes fue demasiado para los pacientes, así que se erradicó del armamentario oncológico. La combinación de biológicos no ha contado con el mismo éxito en cáncer de colon y recto que la de citotóxicos. Así es que cuando uno quiere recordar algo maluco en la historia de la oncología colo-rectal menciona el CAIRO2 (el nombre del estudio holandés) en el que a quimioterapia citotóxica le agregaron bevacizumab y cetuximab incrementando la mortalidad. Así que mucho cuidado si algún oncólogo le dice crípticamente que su recomendación es un CAIRO2.

Resulta que esos esquemas que vimos en colon y recto, también se aplican a otros cánceres gastrointestinales. Y es así que el XELOX, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, Mayo, etc. Son esquemas que se usan en cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de la unión gastroesofágica, cáncer de primario desconocido que sugiere un origen colónico, algunos tumores "ovarianos" que más parecen de colon por la expresión de antígenos de membrana en las células. Hay un esquema con nombre propio que ha sido muy importante en oncología que es el NIGRO en conmemoración al Dr. Nigro que lo reportó. Este esquema usa mitomicina y fluoruracilo infusional junto con la radioterapia para el tratamiento de cáncer de ano, evitando la colostomía de incontables pacientes.

En los cánceres de pulmón, imperan los platinos. Las combinaciones de cisplatino con etopósido, con vinorelbina, con pemetrexed, con gemcitabina son estándares de tratamiento en la oncología torácica. Así mismo la combinación de carboplatino más paclitaxel (el ya famoso carbo-taxol) es también usada con frecuencia. A la combinación cisplatino más etopósido la llamamos EP. Las otras reciben el nombre de cis-pem, gem-cis, etc. Cuando se combina carbo-taxol con bevacizumab se denomina

PCB (por paclitaxel más carboplatino más bevacizumab). EP es el tratamiento de elección del cáncer de células pequeñas del pulmón (SCLC), y la quimio-radioterapia que se usa en cáncer del pulmón de células no pequeñas estadio III se realiza también con EP. La importancia de los platinos no sólo se circunscribe al cáncer del pulmón: los platinos son esenciales para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer del cuello uterino, cáncer de vías biliares, y cáncer de testículo (y otros tumores germinales). En general, podemos decir cuando hay histología escamocelular, que el cisplatino (o carboplatino) está por ahí en la mayoría de las oportunidades. También podemos decir que cuando una enfermedad se trata con quimioterapia más radioterapia concomitante, la base de ese tratamiento es casi siempre cisplatino. Ello lo observamos con cáncer de pulmón, como ya vimos, en cáncer de cérvix uterino, en cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago. En muchas de estas enfermedades el cisplatino se combina con fluoruracilo en infusión de varios días. En otras oportunidades, se combina el platino con paclitaxel. La combinación de carboplatino con paclitaxel es particularmente bien tolerada, y es por eso que el platino acompañante del paclitaxel tiende a ser el carboplatino. Un esquema muy famoso es el BEP que es la combinación de EP más bleomicina. Este esquema es muy importante para la oncología porque fue el primer esquema que curó en forma sistemática la mayoría de los pacientes con un tumor sólido metastásico. Me refiero al cáncer de testículo. Un esquema con nombre propio basado en platino es el Al-Sarraf que tiene una fase de quimio-radioterapia con cisplatino, seguido por varios ciclos de quimioterapia con cisplatino más fluoruracilo. Este esquema ha sido particularmente eficaz para la curación de pacientes con carcinoma nasofaríngeo, cambiando su pronóstico de fatal a ser el cáncer de cabeza y cuello más curable.

En ovario se usa mucho el carbo-taxol, que también puede ser dosis densas cuando el paclitaxel se administra en forma semanal. Otras combinaciones son carboplatino más gemcitabina, con o sin bevacizumab, doxorubicina liposomal, etc.

En cáncer de páncreas y de vía biliar se recomienda quimioterapia basada en gemcitabina. La gemcitabina más cisplatino es el tratamiento de elección para carcinoma de vía biliar. Muchos usan oxaliplatino más gemcitabina en páncreas con el esquema llamado Gem-Ox. Otras combinaciones con gemcitabina en cáncer de páncreas incluyen gemcitabina más erlotinib, gemcitabina más nab-paclitaxel. El FOLFIRINOX que vimos en apartes anteriores también se puede usar en páncreas (lo mismo que FOLFOX, FOLFIRI, paclitaxel, etc).

Para la vía urinaria se recomienda quimioterapia basada en platino más gemcitabina (vejiga), o docetaxel (próstata). Otros taxanos pueden ser eficaces en estos tipos de tumores.

En el sistema nervioso central se utiliza el esquema de Stupp, por el investigador europeo que demostró su eficacia en glioblastoma. Consiste en dos fases, una con dosis

bajas de temozolomida (un alquilante oral) junto con radioterapia, seguido por dosis altas del citostático por 5 días cada mes.

Hay tumores que no se tratan con citostáticos de entrada. El ejemplo clásico es el carcinoma de células renales que se trata con inhibidores de tirosina kinasa antiangiogénicos como el sunitinib, pazopanib, etc. Otro ejemplo es el tumor estromal gastrointestinal que se trata con imatinib, sunitinib o regorafenib. Los tumores neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados se tratan con octreótido o lanreótido (análogos de somatostatina), y luego pueden requerir de tratamiento con sunitinib o everolimus.

La terapia dirigida se convierte en una herramienta importante en cáncer de mama Her2+ con trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansina, lapatinib etc; NSCLC con mutación del EGFR con erlotinib, gefitinib, afatinib, etc: NSCLC con mutación del ALK con crizotinib; Melanoma con mutación del BRAF que se trata con vemurafenib, dabrafenib, trametinib.

Los melanomas, cánceres de pulmón, cáncer renal, tumores que se originan por inestabilidad microsatelital, tumores del epitelio urinario, entre otros, se pueden tratar con estrategias inmunológicas como anti CTLA4 como el ipilimumab (melanoma), y anti-PD1 como nivolumab o pembrolizumab (melanoma y los otros mencionados).

Otro esquema frecuentemente utilizado es ECX, por epirrubicina más cisplatino más capecitabina (recuerden que la X de capecitabina es por Xeloda...) que se usan en cáncer gástrico. Tiene variaciones como EOX en donde la C se cambia por O indicando que se usó oxaliplatino en vez de cisplatino; o ECF en donde la F indica que se usó fluoruracilo y no la capecitabina o EOF, que ustedes pueden inferir. También en cáncer de estómago se puede usar el DCF o TCF donde se combina docetaxel (también conocido como Taxotere, de allí que se indique como D o T, respectivamente) más cisplatino más fluoruracilo. Un esquema similar se usó por un tiempo en cáncer de cabeza y cuello antes de la radioterapia (neoadyuvante).

Como ven, hay mucha variedad, y nadie se aburre demasiado. Podemos resumir la cosa así: para mama las antraciclinas y los taxanos son reyes. Para pulmón, carcinomas escamosos de cabeza y cuello y genitales y algunos tumores gastrointestinales los platinos son esenciales. Para el tracto gastrointestinal las fluoropirimidinas como el fluoruracilo (con folinato) y la capecitabina, el oxaliplatino y el irinotecán son herramientas importantes. Tanto los platinos como las fluoropirimidinas y taxanos (y, en menor medida, las antraciclinas) son activos en los cánceres digestivos superiores. Para el cáncer ginecológico los platinos y los taxanos son esenciales. La gemcitabina es muy importante en cáncer de páncreas, vía biliar y del epitelio transicional urinario. La temozolomida reina en el sistema nervioso central. Finalmente, para cáncer

metastásico de primario desconocido en los que nada orienta a un origen se recomienda iniciar con un esquema de amplio espectro, que casi siempre incluye un platino más un taxano. Eso puede funcionar razonablemente bien para todo lo que no es colon y recto.

Por Mauricio Lema Medina
Versión 1 - 2016/02/21