

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 4, NÚM. 2, MARZO - ABRIL 2005

ISSN: 1665-9201

EDITORIAL

La ciencia y el arte de la oncología

V. Lira Puerto

ARTÍCULOS ORIGINALES

Anticuerpos anti NeuGcGM3 en pacientes con cáncer de mama y melanoma

E. Noris y A. Torella González

Receptores hormonales, HER-2/neu y p53 en pacientes con cáncer de mama

B. Crabtree R., Y. Neme Y., S. Rivera R. y G. Olivares B.

Propuesta de un cuestionario de Calidad de Vida (QoL) en pacientes mexicanos

H. Fuentes de la Peña

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Bases genéticas y moleculares del cáncer/1a. parte

L. Ferbeyre Binelfa y J.C. Salinas García

Quimioterapia y nuevos fármacos en el carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas

E. Esteban, N. Villanueva, Y. Fernández, Ma. Luque, P. Jiménez y A. Jiménez

www.smeo.org.mx



SMeO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



**MESA DIRECTIVA
2004-2005**

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO
Presidente

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Vicepresidente

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO
Secretario

DR. HÉCTOR ACOSTA MONDRAGÓN
Tesorero

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN
DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS
Vocales

DR. JORGE MARTÍNEZ CEDILLO
Coordinador de capítulos

DR. EDUARDO ARANA RIVERA
DR. FRANCISCO TENORIO GONZÁLEZ
Consejeros

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Marzo - Abril 2005, Vol. 3 Núm. 2

EDITORIA EN JEFE:

Dra. Ma. Guadalupe Cervantes Sánchez

Jefa de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F.

EDITORES ASOCIADOS

DR. FRANCISCO J. OCHOA CARRILLO
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
Jefe de la División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE
DR. JUAN RAMÓN AYALA HERNÁNDEZ
Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. EDUARDO ARANA RIVERA
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DR. ARMANDO MARTÍNEZ ÁVALOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT
Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
Coordinador del Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA
Profesor titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

DR. VÍCTOR M. LIRA PUERTO
Asesor del Consejo Mexicano de Oncología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN
Subdirectora Médica de la División de Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ EDITORIAL

DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR
Psico-oncología

DR. HUMBERTO ARENAS MÁRQUEZ
Apoyo nutrición

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. EDUARDO CERVERA CEBALLOS
Leucemias agudas y crónicas y mieloma múltiple

DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS
Prótesis maxilofacial

DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ
Tumores de cabeza y cuello

DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA
Biología molecular

DR. MIGUEL ÁNGEL JIMENES RÍOS
Tumores urológicos

DR. JAVIER KELLY GARCÍA
Tumores de tórax y mediastino

DR. PEDRO LUNA PÉREZ
Tumores de colon, recto y ano

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD
Piel y melanoma

DRA. AÍDA MOTA CÁRCIA
Radioterapia

DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ
Colposcopia

DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL CUETO
Bioética

DRA. ASTRID RASMUSSEN ALMARAZ
Genética clínica y consejo genético

DR. JOSÉ RUANO AGUILAR
Oncología pediátrica

DR. FRANCISCO SANDOVAL GUERRERO
Tumores mamarios

DR. ERIC SANTAMARÍA LINARES
Cirugía reconstructiva oncológica

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA
Oncología médica

DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO
Linfomas

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA
Tumores ginecológicos

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES
Cuidados paliativos y control del dolor

DR. SERGIO TORRES VARGAS
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

DRA. SILVIA VIDAL MILLÁN
Genética clínica y consejo genético

Dirigida a:

Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

Suscripción \$ 1,000

Registro No. 04-2003-090317145700-102

Periodicidad

Seis números al año

SOCIETAT MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
TUXPAN 59 PH, COL. ROMA MÉXICO, D.F., C.P. 06760
TEL. 55 74 14 54 / FAX 55 84 12 73 smeo@infosel.net.mx
www.smeo.org.mx

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



Editado por:
MASSON DOYMA
MÉXICO

Santander Núm. 93, Col. San José Insurgentes
03920, México, D.F.
Tels. 5563-0036 5598-6713

Director General:
Dr. Marco Antonio Tovar Sosa

Coordinador Editorial:
Lic. Julio Cabiedes H.

Ejecutivo de Ventas:
José J. Sosa Gutiérrez

Producción:
Martha García Lomeli

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUMEN 4, NÚMERO 2, MARZO-ABRIL 2005

EDITORIAL

- La ciencia y el arte de la oncología** 24
Víctor Lira Puerto

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Anticuerpos anti NeuGcGM3 en pacientes con cáncer de mama y melanoma** 25
Elena Noris y Adriana Torella González

- Receptores hormonales, HER-2/neu y p53 en pacientes con cáncer de mama** 29
Brenda Crabtree R, Yvette Neme Y, Samuel Rivera R y Guillermo Olivares B

- Propuesta de un cuestionario de Calidad de Vida (QoL) en pacientes mexicanos** 34
Homero Fuentes de la Peña

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Bases genéticas y moleculares del cáncer/ 1a. parte** 42
Luis Ferbeyre Binelfa y Juan Carlos Salinas García

- Quimioterapia y nuevos fármacos en el carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas** 48
Emilio Esteban, Noemí Villanueva, Yolanda Fernández, María Luque, Paula Jiménez y Ángel Jiménez Lacave

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUME 4, NUMBER 2, MARCH-APRIL 2005

EDITORIAL

- The science and the art of the oncology** 24
Víctor Lira Puerto

ORIGINAL ARTICLES

- Anti NeuGcGM3 antibodies in patients with melanoma and breast cancer** 25
Elena Noris and Adriana Torella González

- Hormone receptors, HER-2 neu and p53 in patients with breast cancer** 29
Brenda Crabtree R, Yvette Neme Y, Samuel Rivera R and Guillermo Olivares B

- Proposition of a Quality of life (QoL) Questionnaire in mexicans patients** 34
Homero Fuentes de la Peña

REVIEW ARTICLES

- Cancer: molecular and genetic basis / 1a. parte** 42
Luis Ferbeyre Binelfa and Juan Carlos Salinas García

- Chemotherapy and new drugs of advanced non-small cell lung cancer** 48
Emilio Esteban, Noemí Villanueva, Yolanda Fernández, María Luque, Paula Jiménez and Ángel Jiménez Lacave

La ciencia y el arte de la oncología

The science and the art of the oncology

El médico no puede acertadamente aplicar las medicinas al enfermo sin que primero conozca de qué humor o de qué causa procede la enfermedad, de manera que el buen médico, conviene sea doctor en el conocimiento de las medicinas y en el de las enfermedades...

Fray Bernardino de Sahagún (1499-1590)

James A. Ewing, en 1916, escribió: “Nadie, ni siquiera bajo tortura, puede decir con exactitud que es un tumor”. Nuestro conocimiento se ha incrementado de forma particular en el siglo XXI; pero, todavía hay mucho por conocer porque el cáncer, casi siempre, es el resultado de alteraciones genéticas al azar.

El cáncer es un daño celular acumulado a lo largo del tiempo, en donde existe una interrelación entre los genes que componen el genoma humano con el medio ambiente y el estilo de vida de cada ser. A pesar de los avances en la genética molecular de las neoplasias malignas, este grupo de enfermedades sigue siendo uno de los grandes misterios de la vida. A pesar de todo, se tiene un arsenal de conocimientos y herramientas, pero ¿cómo usarlos de la mejor manera?

La capacidad para consumir decisiones diagnósticas y terapéuticas adecuadas constituye una de las habilidades más trascendentales del médico clínico. El pronóstico es una estimación de lo que puede sucederle a un paciente si se prescribe o no algún tipo de tratamiento. La conservación de un mejor estado de salud, de la calidad de vida y de la protección financiera, conforman eventos críticos en la atención médica, en general, y del paciente con un tumor maligno, en particular.

La decisión terapéutica es una habilidad compleja que depende de muchos factores: el grado de probabilidad con que se obtuvo un diagnóstico, la estimación de los riesgos de los tratamientos, la posibilidad de no utilizarlos y las predicciones sobre la adherencia terapéutica por parte de los pacientes. Éstas son algunas consideraciones que exigen una competencia integral del médico y abarcan conocimientos profundos de nosología, anatomía, farmacología y física; además de las

habilidades en la metodología científica, en la bioestadística, manejo de la evidencia, teoría de las probabilidades y de las decisiones, capacidad para el análisis de la información (cada día más abundante), la experiencia clínica, un adecuado cálculo del riesgo/costo/beneficio, la sistematización del trabajo médico cotidiano, un buen grado de intuición y, sobre todo, un óptimo conocimiento de la naturaleza humana y una profunda conciencia de la realidad de cada paciente.

Debemos estar atentos al entorno social, económico, escolar y afectivo del paciente ya que estos elementos determinan su conducta ante la enfermedad y sus tratamientos; el oncólogo debe tener presente esto para orientar y ayudar de manera inteligente a sus pacientes.

Algunas veces, las decisiones diagnósticas y terapéuticas no son necesariamente “científicas”: medicina basada en la opinión/experiencia *versus* medicina basada en evidencia. Para algunos colegas, si no existe la suficiente certeza de la eficacia de algún tratamiento ya no se puede —o quieren— hacer nada por el paciente.

A pesar de lo preciso del diagnóstico en oncología, su expresión física y psíquica de varía entre una persona y otra; es decir, la misma neoplasia suele comportarse de manera distinta dependiendo del huésped, ya que cada organismo tiene fortalezas y debilidades diferentes y el daño puede ser mayor o menor a pesar de que el padecimiento sea idéntico.

Ver a la medicina en general, y a la oncología, como ciencia y como arte: la mejor forma de aplicar los conocimientos científicos: *ciencia*, y en cada caso en particular: *arte*.

Dr. Víctor Lira Puerto
Asesor del Consejo Mexicano de Oncología

Anticuerpos anti NeuGcGM3 en pacientes con cáncer de mama y melanoma

Anti NeuGcGM3 antibodies in patients with melanoma and breast cancer

Elena Noris García*, Adriana Torella González*

*Unidad de Investigación y Evaluación de Productos Antitumorales Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología F y 29. Vedado. Ciudad de La Habana, Cuba

Resumen

Objetivos. Evaluar la presencia de anticuerpos anti NeuGcGM3 en pacientes con cáncer de mama y melanoma y determinar la precisión del ensayo inmunoenzimático empleado.

Pacientes y método. Se utilizaron cuatro muestras con diferentes grados de positividad para evaluar la reproducibilidad y repetibilidad de ELISA para la detección de anticuerpos anti NeuGcGM3, calculando la media, desviación estándar y el coeficiente de variación (CV). ELISA se empleó en la valoración de 27 pacientes con melanoma y 17 con cáncer de mama.

Resultados. Se obtuvieron CV con valores del 10%, acordes con los parámetros de calidad establecidos para los ensayos inmunoenzimáticos. Se detectó la presencia de anticuerpos anti NeuGcGM3 en las poblaciones estudiadas, observándose una superioridad de los títulos máximos en los pacientes con cáncer de mama.

Conclusiones. La prueba ELISA demostró ser una técnica útil y reproducible, para la detección de anti NeuGcGM3, e indicó ser un blanco atractivo para la inmunoterapia en pacientes con cáncer de mama y melanoma.

Palabras claves. Anticuerpos anti NeuGcGM3, gangliósido, ELISA, melanoma, cáncer de mama.

Summary

Objective. To evaluate antibodies against NeuGcGM3 in patients with breast cancer and melanoma and to determine the precision of the employed immunoenzymatic assay.

Patients and methods. Four samples with different degrees of positive titles was employed to evaluate the reproducibility and repeatability of an ELISA technique for antibodies against NeuGcGM3. Mean, standard deviation and variation coefficient were calculated. 27 patients suffering from melanoma and 17 from breast cancer were assay on the ELISA technique evaluation.

Results. About 10% of variation coefficients were obtained according with the established quality parameters for immunoenzymatic assays. Antibodies against NeuGcGM3 were detected in the studied populations. The highest titles were observed in breast cancer patients

Conclusions. This ELISA technique has shown to be a usefulness and reproducible technique for anti-NeuGcGM3 antibodies. NeuGcGM3 was shown to be an attractive target for immunotherapeutic in patients with breast cancer and melanoma.

Key words. Anti NeuGcGM3 antibodies, ganglioside, ELISA, melanoma, breast cancer.

Introducción

El estudio del antígeno tumor asociado no suele ser útil sólo para establecer el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes oncológicos sino que, en los últimos años, se han empleado en el diseño de nuevas formas terapéuticas. Entre estos antígenos, los gangliósidos son identificados como blancos efectivos para distintas formas de inmunoterapia tanto activas como pasivas en cáncer.^{1,2}

Los gangliósidos son una familia de glicolípidos que se caracterizan por incorporar en su estructura al menos una

molécula de ácido siálico. El patrón de gangliósidos está determinado de forma genética para cada ser vivo, pero no es inmutable, puede cambiar tanto cuantitativa como cualitativamente producto de la acción de distintos factores, como son los procesos patológicos. Los gangliósidos se encuentran sobreexpresados en los tejidos de origen neuroectodérmico y en tumores como: melanomas, sarcomas, neuroblastomas, cáncer de mama, hígado, colón, pulmón y una variedad de tumores primarios del cerebro.³ El interés en la detección de anticuerpos antigangliósidos se incrementa con el reconocimiento de su potencial diagnóstico y terapéutico en estas enfermedades.^{4,5}

Existen evidencias en pacientes oncológicos de que la

Correspondencia: Dra. Elena Noris García anoris@infomed.sld.cu
Facultad de Ciencias Médicas Dr. Miguel Enríquez Ramón Pinto. Luyano.
Ciudad de La Habana. Cuba

presencia de anticuerpos antigangliósidos se asocia a un pronóstico favorable de la enfermedad.⁶ Entre los métodos empleados para la detección de anticuerpos antigangliósidos está la prueba de ELISA que es una de las más sensibles. Sin embargo, en estos ensayos, los sueros presentan valores altos de fondo, producto de reacciones inespecíficas. Por ello, en la literatura existe una gran variabilidad en la metodología utilizada para cada estudio descrito. Resulta relevante disponer de un ELISA reproducible para la detección de anticuerpos antigangliósidos asociados con una enfermedad particular, así como para monitorear los cambios en un paciente, antes y después de la terapia.

En este trabajo se describirán algunas características que avalan la calidad del sistema inmunoenzimático empleado para la detección de anticuerpos antigangliósidos. Además, se evaluará su comportamiento en una población sana y en pacientes con cáncer de mama y melanoma.

Pacientes y métodos

ELISA para la determinación de anticuerpos antigangliósidos IgG, IgM e IgA

Se utilizaron placas de 96 pozos (Poliysorp, Nunc) que se recubrieron con gangliósido (NGcGM3), disuelto en metanol y se aplicaron los sueros de los pacientes (diluciones seriadas de 1/80 a 1/2560), de los controles sanos (diluciones 1/40) y del suero control positivo (diluido 1/500). Después, se aplicaron antiinmunoglobulinas humanas de tipo A, G o M conjugadas con biotina (Jackson Immunoresearch Laboratories) a una dilución de 1/5000. Se aplicó un segundo conjugado estreptavidina-fosfatasa alcalina 1/1000 (Jackson Immunoresearch Laboratories). Durante el ensayo se realizaron lavados después de cada paso. La reacción fue revelada empleando el sustrato p-nitrofenilfosfato (Sigma). Los valores de absorbancia se leyeron a 405 nm en un lector de ELISA (Organon Tecnika).

Las mediciones se realizaron por duplicado y se utilizó como blanco un recubrimiento de metanol. Los títulos se determinaron como la mayor dilución a la cual la absorbancia promedio resultó mayor en 0.1 que el valor promedio del blanco.

Evaluación de la exactitud del ELISA para la determinación de anticuerpos anti NGcGM3

Precisión intraplaca e interplaca

Se evaluaron cuatro muestras con diferente grado de positividad, 20 veces en una misma placa y 20 en ensayos diferentes para determinar la media, desviación estándar y el coeficiente de variación (CV).

Evaluación de los niveles de anticuerpos anti NGcGM3

Se estudió a un grupo de 27 pacientes con melanoma y 17 con cáncer de mama para un total de 44 pacientes, proceden-

tes del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología y una población en apariencia sana de 60 donantes voluntarios de sangre.

A todos los pacientes se les determinó anticuerpos séricos antigangliósidos (NeuGcGm3) IgG, IgM e IgA. En la población sana se estableció sólo anticuerpos antigangliósidos IgG e IgM.

Resultados

Los resultados encaminados a garantizar la calidad de los ensayos inmunoenzimáticos para la detección de anticuerpos antigangliósidos, tanto de tipo IgG como de IgM, pueden apreciarse en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Evaluación de la exactitud del ELISA para la determinación de anticuerpos IgG anti NeuGcGM3

Repetibilidad (variabilidad intraensayo)			
Muestra	Media	Desviación típica	Coficiente de variación
1	2.35	0.180	7.6
2	1.43	0.05	7.5
3	0.79	0.066	8.3
4	0.31	0.024	7.8
Reproducibilidad (variabilidad interensayo)			
1	2.33	0.203	8.71
2	1.58	0.20	12.6
3	0.81	0.071	8.8
4	0.31	0.038	12.2

Tabla 2. Evaluación de la exactitud del ELISA para la determinación de anticuerpos IgM anti NGcGM3

Repetibilidad (variabilidad intraensayo)			
Muestra	Media	Desviación típica	Coficiente de variación
1	2.68	0.12	4.5
2	1.35	0.11	8.1
3	1.11	0.05	7.5
4	0.67	0.07	6.3
Reproducibilidad (variabilidad interensayo)			
1	1.42	0.19	13.4
2	2.54	0.39	11.8
3	1.08	0.10	9.2
4	0.69	0.07	11.8

En la población sana no se observaron niveles de anticuerpos anti NGcGM3 para las diluciones estudiadas. Si bien, en la población oncológica analizada se detectaron anticuerpos anti NGcGM3; éstos fueron en pocos pacientes y los títulos resultaron bajos (tabla 2).

Tabla 3. Respuesta de anticuerpos antigangliósidos en pacientes con cáncer de mama y melanoma

	Clases de Igs	% con títulos de Anticuerpos >80 (inverso de título)	Título máximo observado (inverso de título)
Pacientes con melanoma	IgG	22.0	320
	IgM	22.2	320
	IgA	5.5	160
Pacientes con cáncer de mama	IgG	29.4	1280
	IgM	35.3	1280
	IgA	5.8	80

Discusión

ELISA es un método que se caracteriza por su elevada sensibilidad y especificidad, así como por la rapidez, facilidad de ejecución y posibilidad de automatización del procedimiento. Esto lo convierte en una atractiva alternativa para la ejecución de exámenes a gran escala.⁷

En el caso de los estudios ELISA, para detectar anticuerpos antigangliósidos, su precisión se ve afectada de manera frecuente por reacciones inespecíficas del suero.⁸ No obstante, esta técnica muestra una mayor sensibilidad que otras empleadas para estos fines.⁹ De ahí la importancia de disponer de ensayos inmunoenzimáticos confiables.

Los resultados obtenidos en la evaluación de ELISA fueron cerca del 10% de coeficiente de variación; es decir, dentro de los parámetros establecidos para los ensayos inmunoenzimáticos,¹⁰ lo que hace de este sistema un ensayo reproducible.

Los tumores exhiben aberrantes expresiones de gangliósidos, ya sea su sobreexpresión que se encuentra en los tejidos normales o la de gangliósidos no hallados en el adulto normal.¹¹ Estas moléculas se involucran en la regulación del crecimiento celular y en las interacciones célula-célula matriz extracelular; al mismo tiempo que inhiben múltiples pasos de la respuesta inmune humoral,¹² y se asocian al potencial metastásico del tumor. Por su parte, los anticuerpos antigangliósidos pueden inducir a la muerte celular, e inhibir el crecimiento de éstas, y la formación de metástasis.¹ Esto se documentó en pacientes con melanoma.^{13,14} La correlación entre los bajos niveles de gangliósidos circulantes y el incremento de anticuerpos en pacientes posquirúrgicos sugieren un rol en la homeostasis de estos anticuerpos.¹⁵

La ausencia de respuesta anti NGcGM3, tanto de tipo IgG como IgM, en la población en apariencia sana, si bien los derivados N-glicolilados se encuentran en la mayoría de los mamíferos, no se han detectado en los tejidos humanos normales; sin embargo, son sobreexpresados en la mayoría de los tumores,^{16,17} por lo que en la población enferma estos anticuerpos están presentes.

La detección de Acs anti NeuGcGM3 de las clases de IgM, IgG y, de manera sorpresiva, IgA (por ser de una respuesta más compleja) en la población enferma y su ausencia en la sana apunta hacia cierta inmunogenicidad de la molécula y su utilidad como blancos potenciales para una inmunoterapia efectiva. Sin embargo, los títulos encontrados sugieren la importancia del uso de adyuvantes que potencien dicha inmunogenicidad, a fin de lograr una respuesta inmune que incida en la evolución del tumor.^{18,19}

Estudios de inmunohistoquímica, utilizando AcM vs gangliósidos, revelaron que la expresión de los gangliósidos glicolilados varía entre los diferentes tumores. Si bien, la fórmula del NeuGcGM3 en biopsia de cáncer de mama está documentada,²⁰⁻²² en melanoma es contradictoria. Aunque diferentes estudios bioquímicos mostraron ausencia o un bajo nivel de los gangliósidos en melanoma, muchos autores reportan su presencia en este tumor.²³⁻²⁵ Estos hallazgos explican porque el título máximo en pacientes con cáncer de mama es superior que el detectado en enfermos con melanoma.

Otras causas de los altos títulos de Ac en pacientes con cáncer de mama son los reportes donde el tamoxifeno, medicamento empleado de forma general en estos pacientes, incrementa los niveles de gangliósido.^{26,27}

Conclusión

Disponer de un ELISA que permita detectar anticuerpos antigangliósidos resulta de gran utilidad para el correcto y temprano diagnóstico de la recurrencia del tumor, aparición de metástasis y, de manera fundamental, medir la respuesta en pacientes con cáncer. Además, es útil en diagnósticos de otras enfermedades donde se reportan anticuerpos antigangliósidos, como las neuropatías.²⁸

Bibliografía

1. Fredman P, Hedberg K, Brezicka T. Gangliosides as therapeutic targets for cancer. *Bio Drugs* 2003;17(3):155-67.
2. Reicher JM, Paquette C. Therapeutic cancer vaccines on trial. *Nature Biotechnology* 2002;20:659-63.
3. Ravindranath MH, Gonzales AM, Nishimoto K, Tam WY, Soh D, Morton DL. Immunology of gangliósidos. *Indian J Exp Biol* 2000 Apr;38(4):301-12.
4. Pardo J. Antigangliósido antibodies in peripheral neuropathies. *Neurología* 2001;16:293-7.
5. DiFronzo AL, Gupta RK, Essner L, Foshag LJ, O' Day SJ, WaneK LA, Stern SL, Morton DL. Enhanced humoral immune response correlate with improved disease free and overall survival in American Joint Committee on cancer stage II melanoma patients receiving adjuvant polyvalent vaccine. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:3242-48.
6. Livingston P. Gangliósido vaccines with emphasis on GM2. *Seminars in Oncology* 1998;636-45.
7. Laferte J, Savon C, Goyeneche A, Vázquez A, Otero A, Tejero Y, et al. Estimación del título de anticuerpos IgG a adenovirus utilizando una curva patrón y un ensayo de ultramicro ELISA indirecto. *Rev Cubana Med Trop* 1996;48.
8. Ravindranath MH, Ravindranath RM, Morton DL, Graves MC. Factors affecting the fine specificity and sensitivity of serum antigangliósido antibodies in ELISA. *J Immunol Methods* 1994;169:257-72.
9. Irie S, Saito T, Kanazawa N, Ogino M, Ogino Y, Sakai F. Detection of serum antigangliósido antibodies by latex agglutination assay in Guillain-Barra© syndrome: comparison with ELISA. *Intern Med* 2003 Jun; 42(6): 490-5. Comentado en: *Intern Med* 2003 Jun;42(6):457-8.
10. Klaus Thielmann. *Principios de metodología en bioquímica clínica*. Instituto Cubano del Libro: Editorial Organismos; 1973.
11. Malykh YM, Shauer R, Shaw L. N-Glycolineuroaminic acid in human tumors. *Biochimie* 2001;83:623-34.

12. Hakomori SH. Possible functions of tumor-associated carbohydrate antigen. *Curr Opin Immunol* 1991;3:646-53.
13. Kirkwood JM, Mascari RA, Edington HD, Rabkin MS, Day RS, White side TL, et al. Analysis of therapeutic and immunology effects of R(24) anti-GD3 monoclonal antibody in 37 patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2000 Jun 15;88(12):2693-702.
14. DiFronzo LA, Morton DL. Melanoma vaccines. Currents status of clinical trial. *Adv Oncol* 2000;16:23-29.
15. Ravindranath MH, Wood TF, Soh D, Gonzales A, Muthugounder S, Perez C, Morton DI, et al. Cryosurgical ablation of liver tumors in colon cancer patients increases the serum total ganglioside level and then selectively augments antiganglioside IgM. *Cryobiology* 2002;45:10-21.
16. Malykh YN, Shauer R, Shaw Lee. N-Glycolylneuroaminic acid in human tumor. *Biochimie* 2001;83:623-34.
17. Kawai Tkato A, Hisgashi H Kato S, Naiki M. Quantitative determination of N-glycolylneuroaminic acid expression in human cancerous tissues and avian lymphoma cell lines as a tumor associated sialic acid by gas chromatography-mass spectrometry. *Cancer Res* 1991;51:1242-46.
18. Noris Garcia E, Torrella A. Vacunas en melanoma. *Oncologia* 2004;27:108-13.
19. Mitchell MS. Cancer vaccines, a critical review, Part II. *Curr Opin Investig Drugs* 2002 Jan;3(1):150-8.
20. Nohara K, Wang F, Spiegel S. Glycosphingolipid composition of MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat* 1998 Mar;48(2):149-57.
21. Marquina G, Waki H, Fernandez LE, Kon K, Carr A, Valiente O, Perez R. Department of membrane gangliosides expressed in human breast cancer. *Cancer Res* 1996 Nov 15;56(22):5165-71.
22. Díaz A, Alfonso M, Alonso R, Suárez G, Troche M, Catala M, Dáaz RM, Pérez R, Vázquez AM. Immune response in breast cancer patients immunized with an anti-idiotypic antibody mimicking NeuGc-containing gangliosides. *Clin Immunol* 2003;107:80-9.
23. Carr A, Mullet A, Mazorra Z, Vázquez AM, Alfonso M, Mesa C, Rengifo E, Pérez R, Fernández LE. A mouse IgG1 monoclonal antibody specific for N-glycolyl GM3 ganglioside recognised breast and melanoma tumors. *Hybridoma* 2000 Jun;19(3):241-7.
24. Irie RF, Ollila DW, O'Day S, Morton DL. Phase I pilot clinical trial of human IgM monoclonal antibody to ganglioside GM3 in patients with metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2004 Feb;53(2):110-7, *Epub* 2003 Oct;16.
25. Tait T, Cahan LD, Tsuchida T, Irie RF, Morton DL. Immunogenicity of melanoma associated gangliosides in cancer patients. *Int J Cancer* 1985;35:607-11.
26. Cabot MC, Giuliano AE, Volner A, Han TY. Tamoxifen retards glycosphingolipid metabolism in human cancer cells. *FEBS Lett* 1996;394:129-31.
27. Aoyama Y. Experimental studies on the effects of the combined use of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide (4-HPR) and tamoxifen (TAM) for estrogen receptor (ER)-negative breast cancer. *Kurume Med J* 2002;49:27-33.
28. Alaedini A, Sander HW, Hays AP, Latov N. Antiganglioside antibodies in multifocal acquired sensory and motor neuropathy. *Arch Neurol* 2003;60:42-44.

Receptores hormonales, HER-2/neu y p53 en pacientes con cáncer de mama

Hormone receptors, HER-2/neu and p53 in patients with breast cancer

Brenda Crabtree R*, Yvette Neme Y*, Samuel Rivera R**, Guillermo Olivares B***

*Residente de Medicina Interna, Hospital ABC **Médico Adscrito al Hospital de Oncología, Centro Médico Siglo XXI

***Jefe de Oncología Médica, Centro Médico La Raza

Resumen

Objetivo. En México no existen estudios epidemiológicos significativos de receptores hormonales (RH), HER-2/neu y p53. El objetivo de este trabajo es estudiar la frecuencia y relación de estos receptores en diferentes grupos de edad.

Material y métodos. Se obtuvo el registro de pacientes con cáncer de mama, durante tres años, de la base de datos de inmunohistoquímica de Patología del Hospital ABC. Se determinaron RH, HER-2/neu y p53 por inmunohistoquímica [receptor estrogénico positivo RE(+) >5%, receptor progesterona positivo RPr(+) >10%; se definió sobreexpresión de HER-2/neu por inmunomarcación con valor de 3+, Herceptest™]. Se estudió la frecuencia de marcador en la población total, así como en la premenopausia y posmenopausia.

Resultados. Se estudiaron 1027 pacientes con cáncer de mama. La media de edad fue 52.9 años. La frecuencia de RH [RE(+) o RPr(+)] registró 68.9%. Se encontró HER-2/neu 3+ en 25.5%. La mutación p53 fue positiva en 73.2%. Por grupo de edades, 494 pacientes fueron premenopáusicas (*50 años), donde los RH(+) fueron de 66.6% contra 71% en las posmenopáusicas (p= 0.119). El HER-2/neu 3+ en premenopáusicas fue de 24.4% contra 26.5% en posmenopáusicas. El p53 se analizó en 915/1027 pacientes, siendo positivo en 73.2%; 73.3%, premenopáusicas y 73.2% en posmenopáusicas (p= 0.95).

Conclusiones. El número de pacientes que debe recibir terapia endocrina es alto y, al menos, un tercio se beneficia de un tratamiento con trastuzumab aunado a la quimioterapia o hormonoterapia.

Palabras clave. Cáncer de mama, HER-2/neu, receptor estrogénico.

Summary

Background. In México there are no significant epidemiologic studies concerning the hormonal receptors (HR), HER-2/neu and p53 in breast cancer. Our purpose was to study the frequency of each of these markers, the relationship between them and according to age groups.

Material and methods. Data was obtained from the immunohistochemical area of the Pathology Department Register of breast cancer patients at the ABC Hospital for a 3 year period (2000-2002). Determination of HR, HER-2/neu and p53 was performed by immunohistochemistry [positive estrogen receptor ER+ >5%, positive progesterone receptor PrR(+) >10%]; HER-2/neu over-expression was defined as positive immunomarking of 3+ (Herceptest™). The frequency of each in the general population, and in the premenopausal and postmenopausal groups was analyzed.

Results. Immunohistochemistry reports of 1027 breast cancer patients were studied. Median age was 52.9 years. The frequency HR+ (ER+ and/or PrR+) was 68.9%. HER-2/neu was 3+ in 25.5% patients. P53 mutation was present in 73.2%. We obtained 494 premenopausal patients, with a 66.6% HR+, and 71% in the postmenopausal (n= 533), p= 0.119. HER-2/neu was 3+ in 24.4% versus 26.5% in the postmenopausal group. P53 mutation was positive in 73.2%; 73.3% in premenopausal and 73.2% in postmenopausal (p= 0.95).

Conclusions. It can be noted that the number of patients that should be treated with hormone therapy is high. At least one of each four patients with breast cancer can benefit with trastuzumab plus chemotherapy and/or hormone therapy when indicated.

Key words. Breast cancer, HER-2/neu, estrogen receptor.

Introducción

El cáncer de mama representa un gran problema de salud pública, es el padecimiento más frecuente en el género femenino a nivel mundial. En los países en desarrollo, la incidencia aumenta día a día. México no es la excepción, en 1998 se reportó 11% de mujeres con cáncer; en el 2000 se incrementó al 18%.¹

La relación entre cáncer de mama e influencia hormonal data de 1896, cuando Sir George Thomas Beatson, (1848-1933) de Escocia, publicó en la revista *Lancet* un caso de disminución de tamaño de carcinoma de glándula mamaria después de realizar ooforectomía bilateral.² En 1947, Bittner demostró el papel de las hormonas (estrógenos) en la etiología del cáncer de mama en ratones experimentales.³ En 1982, Henderson y colaboradores describieron la asociación de algunas enfermedades malignas con hormonas, como: mama, próstata, endometrio, ovario y tiroides, entre otras.⁴

A diferencia de otros cánceres, los que se describen a manera de sustancias químicas o ciertos virus (agentes etiopatogénicos) o fenómenos desencadenantes de la enfermedad, los tumores relacionados a hormonas tienen un mecanismo distinto en cuanto a su carcinogénesis; las hormonas tanto endógenas como exógenas promueven la proliferación y aumento en la división celular, por medio de la estimulación para la producción de diversos factores de crecimiento, esto provoca los errores genéticos que representan la fase iniciadora de la enfermedad.

Factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama

En el pasado, el establecer el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama era sólo académico, ya que no determinaba la conducta terapéutica. Sin embargo, se comprobaron varios factores y marcadores que comprueban una mejor estrategia terapéutica en cada caso. Se sabe que los factores de mal pronóstico más estudiados en el cáncer de mama es la presencia de ganglios positivos al momento del diagnóstico; no obstante, 30% de las pacientes con ganglios negativos morirá a causa de la enfermedad y 70% sobrevivirá, ambos sin tratamiento adyuvante. Por ello, se tiene un particular interés en el estudio de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos, donde los marcadores moleculares cobran una importancia precisa para su conducta terapéutica.

Es importante establecer la diferencia entre un marcador con valor pronóstico, de uno predictivo, ya que el primero informa sobre la evolución de un paciente al momento del diagnóstico, independiente del tratamiento; mientras que el segundo, proporciona la capacidad de saber la probabilidad de respuesta terapéutica ante una modalidad de tratamiento establecida.⁵

En este momento, se sabe que la sobreexpresión del gen HER-2/neu tiene un valor pronóstico desfavorable y, quizá, un valor predictivo con el advenimiento de la terapia biológi-

ca (anticuerpo monoclonal llamado trastuzumab). Otro marcador molecular estudiado en el cáncer de mama es la mutación del gen p53 (nucleoproteína que tiene un papel supresor de crecimiento celular); sin embargo, su valor pronóstico es aún de gran controversia. Se han creado guías [*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, la última en el 2000] para el uso e implicación de la determinación de marcadores moleculares en el cáncer de mama,⁶ siendo los receptores hormonales y la sobreexpresión del gen HER-2/neu los únicos recomendados para establecer la conducta y abordaje de los pacientes con cáncer de mama.

La sobreexpresión del gen HER-2/neu se presenta del 15 al 30% de los tumores mamarios invasores; se asocia con factores de un mal pronóstico ya conocidos, como: grado histopatológico del tumor, tamaño y grado de infiltración ganglionar.⁷ Aunque existen estudios que no confirman lo anterior, la gran mayoría coincide en su valor pronóstico desfavorable con ganglios positivos.^{8,9} Otra asociación reportada es la alta prevalencia de RE y RPr negativos y la sobreexpresión del gen HER-2/neu en pacientes con tumores con afección a ganglios axilares, se sugiere que esta última representa un factor de mal pronóstico independiente para la supervivencia y del periodo libre de enfermedad.⁸ Además, en algunos estudios, pacientes con sobreexpresión del gen HER-2/neu están relacionados con una mala respuesta a la terapia endocrina, de forma específica con tamoxifeno, aun en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos.

Además, pacientes con sobreexpresión del gen HER-2/neu, su respuesta al tratamiento mejora con quimioterapias basadas en antraciclinas; así como a la terapia inmunomoduladora a base de trastuzumab (bloqueador del receptor HER-2/neu). En cuanto a la mutación del gen p53, se reporta en el cáncer de mama de 20 a 50%; sin embargo, se observa con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes familiares que en general son esporádicos. Muchos estudios afirman que su presencia es un factor de mal pronóstico e independiente en cuanto al periodo libre de enfermedad y supervivencia, tanto en tumores con ganglios positivos como negativos.^{10,11} Sin embargo, esto no se ha confirmado en otros estudios¹² o, bien como se describe, sólo en asociación con la sobreexpresión del gen HER-2/neu.¹³ Otros estudios se han enfocado a evaluar su valor predictivo y algunos autores afirman que su manifestación se asocia con una resistencia al tratamiento quimioterapéutico y radioterapia.

Durante muchos años, la importancia pronóstica de la determinación de receptores hormonales es sometida a debate.¹⁴ En la actualidad, se estableció que deben solicitarse, de manera rutinaria, en la evaluación del cáncer de mama; sobre todo, por su valor predictivo en cuanto a la posibilidad de respuesta al tratamiento endocrino o con quimioterapia, inclusive en pacientes premenopáusicas, en quienes se observó una frecuencia de receptores hormonales positivos 86%.^{15,16}

En mujeres con tumores con RE positivos, el uso de tamoxifen se asocia con una reducción en el riesgo de recurrencia de 50% y una mortalidad de 28%; en pacientes que no se definió su estado en cuanto a los receptores hormonales, la reducción en el riesgo de recurrencia es del 37% y una mortalidad del 21% y, por último, en aquellas con tumores con RE negativos no se encontró ningún beneficio en la recurrencia ni en mortalidad. Por otro lado, se observó que las pacientes con tumores de mama en etapas tempranas con RE positivos que no recibieron terapia sistémica tienen de 5 a 10% una menor probabilidad de recurrencia que quienes registraron RE negativos.

En México no existen estudios epidemiológicos significativos en cuanto a RH, HER-2/neu y p53 en el cáncer de mama. Por otro lado, el cáncer de mama se presenta en el país 10 años antes de lo reportado en la literatura internacional.¹⁷ Muchas preguntas surgen desde la publicación de este trabajo y aún quedan otras más por contestar en cuanto a la etiopatogenia. En la investigación, el objetivo fue estudiar a una población de pacientes con cáncer de mama y medir la incidencia de cada uno de los marcadores, la relación entre ellos, así como su correlación con la premenopausia y posmenopausia.

Material y métodos

Los registros de las pacientes con cáncer de mama se obtuvieron de la base de datos del departamento de Patología Quirúrgica del Hospital ABC, del área de inmunohistoquímica, se solicitó la determinación de marcadores moleculares, del 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2002. Sólo se incluyeron aquellos casos que tuvieran la determinación de ambos receptores hormonales (RE y RPr) o, bien, que manifestaran el panel molecular completo que comprende estos últimos, más p53 y HER-2/neu. Se estableció el receptor hormonal positivo (RH+) cuando se tenía alguno de los dos receptores hormonales positivos y RH-, cuando ambos eran negativos. Se excluyeron a quienes no tenían la determinación de receptores hormonales, a pesar de presentar los otros dos marcadores moleculares.

La determinación de los receptores hormonales (RH) se realizó por medio de inmunohistoquímica (de acuerdo con lo validado en la actualidad por la ASCO, 2000) con el anticuerpo ERID5 para los RE (Biogenex) y con el anticuerpo PGRI6 para los RPr (Biogenex) que permite el análisis de imagen cuantitativo en porcentajes con el método CAS-200 (*Cell Analysis System*, Becton/Dickinson). Se consideró un resultado positivo RE cuando se observó 5% o más de las células estudiadas y 10% o más para el caso de los RPr.¹⁸

El HER-2/neu se determinó por inmunohistoquímica con el anticuerpo c-erbB-2 (CB11, Cellmarque); utilizando la escala HercepTest™ se tomó en cuenta las siguientes consideraciones:

0= negativo, donde no existió inmunomarcación o hay

menos del 10% de las células estudiadas con membranas marcadas.

1+= negativo, cuando hay una marcación del 10% de las células positivas en la membrana pero de manera parcial.

2+= positivo, existe una positividad débil en la membrana de manera completa y en más del 10% de las células.

3+= positivo (sobrexpresado), la marcación es intensa en toda la membrana de las células en más del 10%.

El p53 se identificó por inmunohistoquímica por el anticuerpo DO-7 (DAKO) y se determinó positividad nuclear cuando existieron células marcadas en el tejido estudiado.

En el análisis estadístico se realizó por medio del programa SPSS. Se analizó la frecuencia de cada uno de los marcadores moleculares en la población general; así como en la de <50 años, comparado con la de >50 años, definida como premenopausia y posmenopausia, de manera respectiva, de acuerdo a lo establecido en el metaanálisis llamado *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG), donde se revisó 12 de 13 estudios realizados antes de 1980.¹⁹ Se compararon las frecuencias de los marcadores entre cada grupo estudiado, de acuerdo a porcentajes y χ^2 .

Resultados

Se estudiaron 1027 reportes histopatológicos de pacientes con cáncer de mama, en un periodo acumulado entre el 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2002. El rango de edad fue de 24 a 95 años, con una media de 52.9. En 627 los RE fueron positivos (61%). La frecuencia de RPr fue similar, siendo positivos en 59% (n= 610). En total, la frecuencia de receptores hormonales (ya sea RE+ o RPr+) fue del 68.9%. El HER-2/neu se midió sólo en 966 de las 1027 pacientes. La sobreexpresión del HER-2/neu presentó una positividad por inmunomarcación de 3+ en 246 pacientes (25.5%). Por último, la mutación del gen p53 se determinó en 915 pacientes y se halló positivo en 670 pacientes (73.2%, tabla 1).

Se analizaron los resultados por grupo de edades, se obtuvo un total de 494 pacientes premenopáusicas (<50 años),¹⁹ con una media de edad de 42.39 años. En este subgrupo la frecuencia de los RH fue del 66.6%, contra 71.1% en el grupo de >50 años, no se registró una diferencia significativa (p= 0.119). En cuanto al HER-2/neu en los casos de <50 años se determinó en 468 casos y fue sobreexpresado en 114 pacientes (24.4%), contra 132 de 498 casos (26.5%) en el grupo de más de 50 años. Por otro lado, el p53 fue estudiado en 915/1027 pacientes y fue positivo en 670, esto representó 73.2%. En el grupo de <50 años 73.3% y 73.2% en >50 años (p= 0.95, tabla 2).

La asociación entre marcadores moleculares de los 1027 pacientes, 708 presentaron RH positivos y 319 negativos. De aquellas pacientes que tenían RH positivos, 21.8% (n= 150) registraron sobreexpresión del gen HER-2/neu (3+); mientras que aquellas pacientes con RH negativos la sobreexpresión del HER-2/neu fue del 30% (n= 96) con una p= 0.44. De

acuerdo al grupo de edad, la frecuencia de sobreexpresión del HER-2/neu en pacientes con RH negativo de ≤ 50 años fue de 28.5%, contra 35.2% en pacientes >50 años ($p= 0.005$).

Tabla 1. Características generales de la población estudiada y la frecuencia de los RH, HER-2/neu 3+ y p53

Total de pacientes estudiadas = n	N= 1027
Rango de edad	24 a 95 años
Media de edad	52.9
Pacientes ≤ 50 años	494 (48.1%)
Pacientes >50 años	533 (51.9%)
RE positivos	627/1027 (61%)
RPr positivos	610/1027 (59%)
RH positivos	708/1027 (68.9%)
HER-2/neu 3+	246/966 (25.5%)
p53 presente	670/915 (73.2%)

RE = Receptores estrogénicos; RPr = Receptores de progesterona; RH = Receptores hormonales.

Tabla 2. Frecuencia de RH, HER-2/neu 3+ y p53 de acuerdo al grupo de edad

	≤ 50 años n (%)	> 50 años n (%)	
RH positivo	329 (66.6%)	379 (71.1%)	$p= 0.119$
RH negativo	165 (33.4%)	154 (28.9%)	$p= 0.119$
HER-2/neu (3+)	114 (24.4%)	132 (26.5%)	$p= 0.44$
p53	324 (73.3%)	346 (73.2%)	$p= 0.95$

RH = Receptores hormonales.

Discusión

Muchos estudios se realizan para estudiar la frecuencia de los receptores hormonales, de acuerdo a la edad de presentación de la enfermedad y sus implicaciones pronosticas. Son variados los resultados de la frecuencia de los receptores hormonales;^{3,19,22,30} en gran parte, por las diferentes técnicas de medición, por ejemplo, en el 2000 la ASCO publicó las recomendaciones para la determinación de los marcadores tumorales en cáncer de mama,⁸ se estableció que la técnica, vigente a nivel internacional, es el método de inmunohistoquímica; así como el porcentaje de corte para tomar un resultado como positivo ($>10\%$ en RE y $>5\%$ en RPr), tal y como se utilizó en la población aquí estudiada.

Desde hace muchos años, la presencia de receptores hormonales positivos es más frecuente en la población posmenopáusica, comparada con la población premeno-

páusica.^{2,15,20,22} Lo anterior implica que las pacientes posmenopáusicas son las más beneficiadas con la terapia endocrinológica (tamoxifeno o inhibidores de aromatasas, entre otros), así como de un mejor pronóstico observado en múltiples estudios.²¹⁻²³ La presencia o ausencia de receptores hormonales tiene relevancia sobre todo en pacientes que padecen cáncer de mama con ganglios negativos, se demostró que su positividad, asociada con tratamiento endocrinológico (comparado contra quimioterapia), la sobrevida y el periodo libre de enfermedad son similares; pero sin el inconveniente de la toxicidad asociada con esta última modalidad terapéutica.^{24,25,26} Sin embargo, pacientes con tumores con ganglios y receptores negativos sólo se benefician con quimioterapia. Por lo anterior, es importante conocer la frecuencia de los receptores hormonales en los diferentes tipos de poblaciones y las implicaciones que tiene en el país.

En el presente estudio se demostró que la frecuencia de receptores hormonales en población ≤ 50 años es similar a la población >50 años (66.6% contra 71.1%, en forma respectiva; con una diferencia estadística no significativa $p= 0.119$). Esto es relevante, ya que en aquellas instituciones donde no se cuenta con los recursos para la determinación de los receptores hormonales, sólo se da tratamiento hormonal de manera empírica inicial a la población >50 años posmenopáusica, no así en la población premenopáusica. De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio, la población estudiada y, quizá en la población general mexicana, existe una frecuencia similar de RH+, tanto en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con la posibilidad potencial de ser tratadas con hormonoterapia. Esto significa que el cáncer de mama se puede comportar de manera distinta en cuanto a la frecuencia de los RH a menor edad; por ello, se sugiere realizarlos en todas las pacientes.¹⁹

En las últimas décadas, la expresión del gen HER-2/neu se estudió mucho en el cáncer de mama; se cataloga como un marcador desfavorable para la evolución de la enfermedad. La frecuencia de la sobreexpresión de este gen se reporta en la literatura internacional entre 15 y 30%,^{27,28} esto coincide con lo alcanzado en este estudio (25.5%). En la actualidad, en el cáncer mamario se debe determinar el HER-2/neu, al igual que el estatus hormonal. Esta correlación tiene particular importancia cuando la sobreexpresión del HER-2/neu se asocia con tumores con infiltración ganglionar.³⁰

Por otro lado, en pacientes con receptores hormonales negativos, la frecuencia del gen HER-2/neu es mayor en comparación con aquellos que tienen receptores hormonales positivos.³¹ Esto también se observó en la población del presente estudio, donde el gen HER-2/neu se registró en 31.7% de las pacientes con RH negativos, contra 22.6% en los RH positivos ($p= 0.003$). Sin embargo, al analizar a la población con sobreexpresión del HER-2/neu, la frecuencia de RH positivos fue mayor comparada con los RH negativos. El mismo comportamiento se observó cuando se analizó en po-

blaciones premenopáusicas y posmenopáusicas. Se ha visto que en pacientes con sobreexpresión del HER-2/neu, asociado con RH positivos, se tiene una mala respuesta al tratamiento hormonal con tamoxifeno, aunque la información es inconstante y controversial, sobre todo en pacientes con cáncer de mama en estadio clínico avanzado.³² Es importante considerar al grupo de pacientes que requieren de hormonoterapia con una sobreexpresión de HER-2/neu, la tendencia es tratarlas con inhibidores de aromatasas si son posmenopáusicas por una aparente menor respuesta a tamoxifeno, esto es aún controversial.^{33,34}

El papel de la sobreexpresión del HER-2/neu en los tumores con ganglios negativos es polémico; sin embargo, se cree que su presencia tiene implicaciones desfavorables, sobre todo en pacientes con otros factores de riesgo (grado de diferenciación histológica y tamaño del tumor, entre otros).²³

En cuanto a la mutación del gen p53 los resultados son aún más contradictorios, ya que existen estudios a favor y en contra de su implicación pronóstica desfavorable. Sin embargo, en un estudio reciente de 543 pacientes con ganglios negativos se demostró que cuando se asocia a la sobreexpresión del HER-2/neu, la mutación de p53 implica un factor de riesgo independiente como agente pronóstico desfavorable.²³ En el presente estudio, la frecuencia de la mutación de p53 en pacientes con HER-2/neu sobreexpresada fue del 76.8%.

Conclusiones

Se debe determinar el estatus hormonal a la paciente con cáncer mamario, ya que es crucial identificar al grupo de pacientes que se beneficia con una terapia menos agresiva y con las mismas posibilidades de respuesta y una menor toxicidad.

Con ello, el número de pacientes que deben ser tratadas con hormonoterapia es alto si sólo se realiza una determinación de receptores hormonales a pacientes posmenopáusicas; así también la cantidad de pacientes, sobre o subtratadas, es también elevada; los resultados obtenidos en este estudio avalan que las dos terceras partes de las pacientes con cáncer de mama tienen los receptores hormonales positivos.

La sobreexpresión del HER-2/neu registrada en el estudio confirma que una de cada cuatro pacientes con cáncer de mama se beneficia con la adición de trastuzumab asociado con quimioterapia y hormonoterapia cuando es indicada.

Bibliografía

1. Compendio de cáncer: mortalidad y morbilidad, registro histopatológico de neoplasias malignas 2000. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología.
2. Sánchez Basurto, Sánchez Forgach, Gerson R. Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria. 1ª edición. Editorial Manual Moderno. México, 2003. Cap. 41. p. 297-302.
3. Bittner J. The cause and control of mammary cancer in mice. *Harvey Lect* 1947;42:221-246.
4. Henderson BE, Ross PK, Bernstein L. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982;42:3232-39.
5. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic

factors when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Can Res Treat* 1998;52:305.

6. Robert C, et al. 2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1865.

7. Taucher, et al. Do we need HER-2/neu testing for all breast carcinoma? *Cancer* 2003;98:2547.

8. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhersh A, et al. *Prognostic J Clin Oncol* 1992;10:1049.

9. Pritchard KI, et al. Prognostic and predictive value of HER-2/neu in a randomized trial comparing CMF to CEF in premenopausal women with axillary node-positive breast cancer (abstract). *ASCO* 2002;21:42a.

10. Elledge RM, et al. The role and prognostic significance of p53 gene alterations in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;27:95.

11. Zellars RC, et al. Prognostic value of p53 for local failure in mastectomy treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:1906.

12. Rosen PP, et al. p53 in node-negative breast carcinoma: an immunohistochemical study of epidemiology risk factors, histologic features and prognosis. *J Clin Oncol* 1995;13:821.

13. Bull SB, et al. The combination of p53 matation and neu/erb-2 amplification is associated with poor survival in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:86.

14. Manni A, Arafah B, Pearson OH. Estrogen and progesterone receptors in the prediction of response of breast cancer to endocrine therapy. *Cancer* 1980;46:2838.

15. Pujol P, Daures JP, Thezenas S, et al. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast cancer carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer* 1998;Aug 15;83(4):698-705.

16. Walter Jonat MD. Role of adjuvant ovarian ablation and suppression in premenopausal patients with early breast cancer. *ASCO* 2004;1092-9118;04:10.

17. Rodríguez Cuevas S, Macías Carmen, Franceschi Dido, Labastida Sonia. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the US and European countries. *Cancer* 2001;91(4):863.

18. Esteban JM, et al. Biologic significance of quantitative estrogen receptor immunohistochemical assay by image analysis in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1994;102:158.

19. Early Breast, Cancer trailists' collaborative group: overview of the randomized trials. *Lancet* 1996;348:1189.

20. Ashba, Jaqueline MPH, Traish, Abdulmaged M. estrogen and progesterone receptor concentrations and prevalence of tumor hormonal phenotypes in older breast cancer patients; cancer detection breast. *Cancer* 1999;23(3):238.

21. Crowe JP, Hubay CA, Pearson OH, et al. Estrogen receptors as prognostic indicator for stage I breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1982;2:171.

22. Clark G, Osborne C, McGuire W. Correlation between estrogen receptor, progesterone receptor and patients characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984;2:1102.

23. Insa A, et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:67.

24. Castiglione Gertsch M, O'Niell A, Pirce KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin vs either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95, 2003:1833-1846.

25. Early breast cancer trailists' collaborative group: polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930.

26. Angelo Dileo, et al. Use of chemotherapy in patients with node-negative breast cancer. *ASCO* 2004;1092-9118;04:36.

27. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu oncogen in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707.

28. Clarck GM, McGuire WC. Follow up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res* 1991;51:944.

29. Villalobos R, Bustamante A, Castrurita A, Silva A, Pérez G, Olivares G, Silva M. Early appearance of breast cancer (BC) and its patterns of expresión for HER-2/neu and hormonal receptors (HR). *ASCO* 2004 April;9728.

30. Tandon AK, CLarck GM, Chamness GC, et al. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:1120.

31. Lipton A, Leitzel K, Demers L, et al. Elevated serum HER-2/neu levels predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1467.

32. Houston SJ, Plunkett TA, Barnes DM, et al. Over _expression of c-erb2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79:1220-26.

33. Pritchard K. Controversy in adjuvant systemic therapy: predictive markers in the selection of optimal systemic therapy. *ASCO* 2002;161-173.

34. Michele De Laurentiis, Grazia Arpino, Erminia Massarelli, et al. A metanalysis of the interaction between HER-2 and the response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *ASCO* 2000 April:300.

Propuesta de un cuestionario de Calidad de Vida (QoL) en pacientes mexicanos

Proposition of a Quality of Life (QoL) Questionnaire in mexicans patients

Dr. Homero Fuentes de la Peña

Oncología Médica

Resumen

Introducción. En nuestro trabajo cotidiano, más allá del reto que conlleva el tratamiento del Cáncer *per-se*, nos enfrentamos al impacto físico y emocional que el paciente experimenta como consecuencia de su enfermedad y del tratamiento indicado, evaluar la Calidad de Vida (QoL) resulta complejo si además tenemos que adecuar escalas extranjeras a nuestros pacientes mexicanos.

Material y métodos. Entre mayo 1999 y mayo 2004, trabajamos en forma prospectiva con 706 pacientes (2000 entrevistas), diseñando un cuestionario para evaluar QoL en pacientes latinos (ECV-PL-HF) acorde con nuestra idiosincrasia, estilo de vida y atendiendo tanto aspectos físicos como emocionales y en referencia a las inquietudes mayormente referidas por los pacientes oncológicos mexicanos.

Resultados. Los tópicos más frecuentemente informados fueron: estrés 78%, síntomas 72%, económicos 68%, autoestima 61%, desamor 56%, laborales 52%, información 42%, alimentación 40%, social 37% y sexualidad 28%.

Conclusiones. El uso del cuestionario ECV-PL-HF, nos permite conocer mejor a nuestro paciente, no se contraponen con lo establecido, lo enriquece, atiende aspectos físicos y emocionales, está hecho con pacientes mexicanos y pretende ser una "herramienta" útil tanto en la Medicina Institucional como en la Privada.

Summary

Introduction. All days in our work, the goal is the cancer treatment, however, the emotional and physical issues derivate both disease and site effects, its other important goal. The Quality of Life (QoL) evaluation is very complicated for a Mexican patient, in part because the validated scales has sufferings adaptation for a mexican people.

Patients and methods. Between May 1999 and May 2004 in a prospective trial with 706 patients (2000 interviews), design a questionnaire for QoL in latins-patients (ECV-PL-HF); this questionnaire is made to accord with life-style and particularities the our people; the physical and emotional issues are explored to related a mexican patients preferences.

Results. The main topics was: stress 78%; symptoms 72%; economics 68%; self-esteem 61%; loveless 56%; labor 52%; information 42%, food-intake 40%; social 37% and sexuality 28%.

Conclusion. The ECV-PL-HF questionnaire is associated with a best knowledge our patient, it's no oposite with establishment scales, is added benefit; explore physical and emotional issues, its performed in a mexican patient, and is a "good tool" for a public and private practice.

Antecedentes:

En nuestro trabajo cotidiano, tanto en la práctica institucional como en la privada, nos enfrentamos a diferentes problemas; más allá del paciente con un tipo de cáncer en particular, ya de por sí un reto, existen muchos otros factores que "escapan" a nuestro control y que finalmente llevan a algunas de las siguientes reflexiones:

¿Cómo está viviendo nuestro paciente? ¿Qué está sintiendo? ¿Qué impacto produce en su vida la enfermedad y el tratamiento que hemos indicado?

Definir Calidad de Vida (QoL) no es una tarea fácil y por supuesto es un parámetro subjetivo, situación que complica "objetivizar" algo tan personal y tan diferente en cada individuo; no obstante, de manera simplista, podríamos decir que QoL es sencillamente la resultante de los síntomas físicos y psicológicos que la enfermedad y el manejo de la misma producen en un individuo.¹

En estos tiempos de cirugías radicales, tratamientos "agresivos", dosis altas, esquemas de rescate, quimioterapia y radioterapia concurrentes y otras modalidades terapéuticas; no sólo la toxicidad física *per-se* debe ser cuidadosamente evaluada, sino que el impacto emocional, familiar, social y laboral de dicha patología y su manejo debe considerarse tanto para el paciente como para sus seres queridos.

En un intento de evaluar la QoL de nuestros pacientes, recurrimos a diferentes tabulaciones o escalas diseñadas para tal fin; así tenemos las tablas para estimar la toxicidad física del tratamiento, misma que fue publicada y difundida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o WHO por sus siglas en inglés, la misma nos determina y gradifica parámetros de toxicidad hematológica, gastrointestinal, cutánea y en otros sitios de la economía, incluso nos marca el porcentaje de "ajuste posológico" necesario en su caso; generalmente esta tabulación se añade a las escalas que miden el

grado de validez (*performance status*) del paciente, antes, durante o después del tratamiento y que también tienen aplicación universal en la Oncología; estas escalas son el índice de Karnofsky-Burchenal, o la escala de ECOG (Eastern-Cooperative Oncology Group), que de manera simplificada, permite evaluar de un “vistazo” la validez que el enfermo presenta, ambas escalas suelen ser utilizadas de manera habitual en la práctica oncológica cotidiana; sin embargo, y en contraste, no reparamos en aspectos psicológicos o emocionales y menos aún en otros tópicos que suelen ser de gran interés para el enfermo y su familia.

Salvo en los protocolos de investigación clínica; tópicos ajenos a la toxicidad física o al grado de validez, no son interrogados por el Oncólogo, y por ende no son tomados en cuenta de manera ordinaria en el paciente con cáncer.

Para los mencionados protocolos de investigación existen cuestionarios o evaluaciones de QoL, mismos que se aplican en apego a los lineamientos del estudio (no en la práctica oncológica cotidiana), las llamadas “escalas validadas”, utilizadas universalmente; las más comunes son el índice de Spitzer, FACT, FLEET, LASA, etcétera; algunas aplicables a cualquier neoplasia, y otras diseñadas para la evaluación de alguna neoplasia en particular como cáncer pulmonar o cáncer mamario; sin embargo, la procedencia de estas escalas validadas es anglosajona en su mayoría; no habiendo estas mismas “herramientas” para pacientes latinos; una escala diseñada en castellano por Padilla, *et al*, en realidad fue conformada en España, a la cual nos une historia, lenguaje y tradiciones, pero también es cierto que nos separa literalmente un océano, el Atlántico, y más aún costumbres, gastronomía e idiosincrasia.

Las escalas validadas han sufrido, para su aplicación en Latinoamérica, “traducciones literales” y/o “adaptaciones”, a veces, puestas “con calzador”; tienen preponderancia por las quejas físicas y omiten algunos aspectos relevantes para la forma de ver y de vivir la vida de la gente latina. Si bien no existe, ni existirá, la escala ideal para evaluar la QoL, me parece necesario tener en México una escala más “nuestra”, más apegada a nuestra problemática y a nuestra idiosincrasia.

En México, y aún más, en Latinoamérica, la traducción literal de estas escalas, se traduce en un instrumento poco aplicable en la práctica cotidiana; si existen marcadas diferencias entre México, Venezuela o Argentina o aún entre los propios estados de nuestro país, imaginemos la abismal diferencia que hay entre nosotros y los países anglosajones o asiáticos; hay diferencias raciales, culturales, sociales y de estilo de vida, tenemos costumbres y creencias muy distintas, no obstante, si queremos utilizar un instrumento de medición, ya sea en protocolos de investigación o en nuestro trabajo diario, sólo podemos usar instrumentos validados, de otra forma nuestro trabajo estaría al margen de presentarse en cualquier foro oficial.

Tras estas reflexiones y hechos, personalmente he trabajado en los últimos años en la creación de un escala de medición

de QoL más acorde con nuestra gente y enfocada a los aspectos un tanto olvidados; sin embargo, resulta un trabajo arduo; México con sus más de 100 millones de habitantes, constituye un mosaico cultural polifacético: de hecho, la idea es sumar este cuestionario a los instrumentos existentes, no competir con ellos, debemos tener presente, repito, que no hay una escala perfecta, y esto partiendo del hecho que la QoL es subjetiva, y lo subjetivo nunca podrá medirse con exactitud. Quizá algún día esta escala o alguna otra será validada para la población latina.

El estudio y manejo del dolor por cáncer ocupa un espacio trascendente en la QoL y en la atención del paciente, en primer término por su frecuencia, se estima que hasta el 90% de los pacientes con cáncer sufrirán algún grado de dolor en el transcurso de su enfermedad, y en segundo término, porque este estudio y tratamiento antiálgico es muy complejo; se requiere de un conocimiento profundo de la anatomía-fisiología del dolor y de un muy buen juicio para hacer una evaluación lo más objetiva posible de cada caso; asimismo, el conocimiento de los fármacos analgésicos, AINES, narcóticos, y coadyuvantes, se hace indispensable, del mismo modo, la aplicación de métodos invasivos utilizados en algología, requieren de conocimiento, habilidad y juicio, y deben ser cuidadosamente seleccionados.^{2,3}

La estimación del dolor es auxiliada por las llamadas escalas análogas: EVA (Escala Visual Análoga)² y EFA (Escala Frutal Análoga), que no son otra cosa que una especie de “Dolorímetro” graficado por el propio paciente; en EVA mediante la situación de una diagonal entre los extremos del “máximo dolor posible” y la “ausencia del dolor”, y en EFA, comparando el tamaño de las frutas con la severidad de la percepción dolorosa referida por el paciente.

La WHO (OMS) también formuló la llamada escalera analgésica, que nos permite ir ascendiendo, “paso a paso”, en el tratamiento racional del dolor; estas herramientas son de gran utilidad práctica, sin embargo, omiten la interferencia de aspectos psicológicos que definitivamente influyen en la percepción dolorosa, por no mencionar también que el “umbral” de cada paciente es distinto; una vez más tenemos problemas cuando tratamos de objetivar un síntoma que es *per se* subjetivo... Adicionalmente, es importante mencionar que los factores socio-culturales son definitivos en la cooperación del enfermo canceroso, y estas tabulaciones adaptadas también de otras culturas; encuentran obstáculos en Latinoamérica y en México en particular, país caracterizado por su diversidad cultural, no necesariamente son aceptadas o entendidas del todo por nuestra gente.

Resulta poco conocido, pero creo que muy interesante, el saber sobre algunos “Santos” que de alguna forma se relacionan con la salud de la humanidad, en particular, con los enfermos oncológicos. Existen muchos países con profundas creencias religiosas, y México es uno de ellos, si bien hoy día los mayores depositarios de la fe, son nuestro señor Jesucristo

y la Virgen de Guadalupe; el conocer un tanto de la historia, nos hará entender mejor el entorno de dolor, sufrimiento y muerte del paciente oncológico y por supuesto de su familia.

Durante la época cristiana “Santos patronos” fueron adoptados por diferentes países o profesiones como “protectores” de alguna enfermedad, los patronos han sido usualmente relacionados en su mayoría con santos, debido a una “cura espectacular” o a una “cruda” muerte relacionada con el padecimiento³. En 1833, Alan Butler escribió muchas de los relatos y leyendas de los santos, desgraciadamente muchas de estas historias le daban prioridad a lo espiritual, omitiendo detallar acerca de su culto y patronaje.

Aportaciones de Louis Reau en 1959, en Iconografía del arte,⁴ identifica 14 santos patronos de médicos y enfermeras, 19 de pabellones o nosocomios y 295 de enfermedades específicas, 13 de ellos se relacionan al cáncer mamario.

Agatha es la más famosa de ellos, y junto con Michael y Sebastián han sido denominados como los patronos del screening (Pesquisa) relacionada al padecimiento mamario⁴; Agatha incluso se encuentra listada en el Index Medicus, la más reciente referencia data de 1976, en un volumen de la revista Cáncer intitolado “Los soldados de Santa Agatha”; de acuerdo con la mayoría de las versiones, Agatha vivió en Catania, un pequeño poblado de Sicilia en el año de 251 aC y aunque hay diferentes leyendas, todas contienen el episodio de la mutilación de las mamas con hierros calientes.

Mamert (Martir) está relacionado tanto al cáncer mamario como a las neoplasias gastrointestinales; es muy popular en algunas regiones, aunque existen diferentes versiones sobre su tormentosa muerte, el hecho es que hay una pieza tallada en madera que venera a Mamert en la capilla Notre-Dame-do Haut en Francia.

Santa Bárbara (Virgen y santa), es otra popular figura relacionada con cáncer mamario, dolor, sufrimiento y muerte, su tortura esta plasmada en vitrales en la iglesia de Montcontour en Francia.

Erasmus sobrevivió a la inmersión en aceite y agua, su muerte se relaciona con las enfermedades intestinales, su culto es particularmente popular en Nápoles y Roma.

San Peregrino vivió en 1265 dC en el norte de Italia, la amputación de su pierna y los sufrimientos relacionados le asocian con el cáncer y otras patologías.

Blaise en Armenia, es relacionado con la milagrosa curación de un muchacho que tenía una “espinas de pescado” en la garganta, así se relaciona fundamentalmente con enfermedades de esta región y por supuesto con los cánceres de cabeza y de cuello.

Hay que tener presente que aún en esta era de alta tecnología, en donde la biología molecular, la terapia génica y la inmunogenética ocupan un lugar preponderante en el desa-

rollo de la medicina del siglo XXI, quizá aún sea necesario mantener algo de la historia “viva”, ya que provee esperanza y confort al paciente que sufre de cáncer y a sus seres queridos, a pesar de la modernidad de nuestros tiempos, la gente sigue acudiendo a la visita de templos como la Basílica de Guadalupe en la ciudad de México, San Juan de los Lagos en Jalisco o el Santo Niño de Atocha en Zacatecas; nuestro pueblo hace mandas, penitencias y ofrece sacrificios en pos de la voluntad del creador, la virgen o determinados Santos; y queramos, creamos o no los científicos, existe y existirá en nuestra gente, pues ha existido siempre como ha existido también la búsqueda de lo mágico, lo místico y lo alternativo, de lo que se desprende que una actitud de rechazo de nosotros los servidores de la salud, no traerá una buena “química” en nuestra relación médico-paciente y esto finalmente no resulta útil para nadie.

Objetivo

El objetivo central es poner de manifiesto la necesidad real que tiene el paciente y su familia, no sólo del apoyo técnico-médico, sino de un trabajo en el área emocional; situación que afecta favorable o desfavorablemente los resultados finales.

Justificación

La falta de una “herramienta” propia de medición de QoL en pacientes latinos, se hace evidente al tratar de “aplicar” o “ajustar” mediciones extranjeras; se pretende generar una escala más acorde con nuestra idiosincrasia y que tenga una aplicación práctica en nuestra medicina institucional y privada.

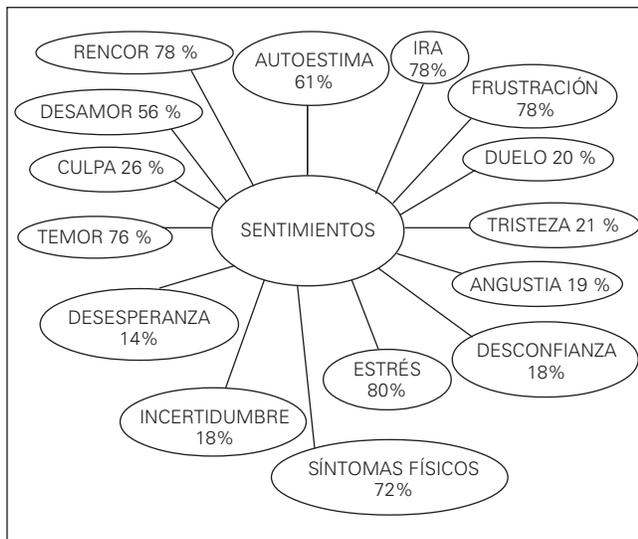
Materiales y métodos

En el foro del Congreso Nacional del ISSSTE 1999, en los Cabos, Baja California Sur⁵ se presentó un primer ensayo sobre un cuestionario orientado a evaluar pacientes mexicanos, había sido conformado tras el apoyo y opinión de diferentes personas orientadas al área de la Psicología, Antropología, Tanatología, Teología, Psiquiatría, Sociología y Sexología entre otras; el trabajo se reorientó y fue presentado en Tenacatita, Jalisco en el mismo foro del ISSSTE; en el 2001, concluyendo en un instrumento con 20 reactivos escrito en lenguaje coloquial y para ser llenado por el propio paciente en la sala de espera de la consulta externa (ECV-PL-HF), se llevó un seguimiento a cinco años de los 706 pacientes incluidos concluyendo en mayo 2004, se realizaron un **total de 2000 entrevistas**, el cuestionario se aplicó antes, durante y después del tratamiento, así como en el periodo de seguimiento; este instrumento lo podemos integrar a nuestra práctica cotidiana y unido a otros parámetros validados, nos pudiera dar una “mejor idea” de lo que pasa con nuestro paciente, comentando con otros oncólogos mexicanos, venezolanos, peruanos y de otros países latinoamericanos,

en general consideran que un instrumento así, podría también serles de utilidad en sus países, finalmente la búsqueda de la “cura” y la QoL de los enfermos oncológicos, debe apoyarse en todos los recursos y en todos los elementos que podamos “sumar”.

Después de lecturas y documentaciones diversas, al apoyo de diferentes profesionales, así como familiares de pacientes oncológicos y pacientes mismos, realizamos **2000 entrevistas** en 706 pacientes, con el objeto de explorar cuales eran los sentimientos y las inquietudes más recurrentes en el enfermo canceroso, con relación a sí mismo, su familia y su entorno, fue sorprendente conocer todo aquello que el diagnóstico y el tratamiento del cáncer implica (cuadro 1), sin embargo, tras el análisis de encuesta por encuesta, notamos que los tópicos a destacar fueron los sentimientos de estrés, ira, rencor, frustración y temor, presentes en cerca del 80% de los casos, asimismo, los mayores impactos se presentaron en el ámbito de la autoestima, la familia, la situación laboral, la social y la sexualidad, es decir, no necesariamente los síntomas y/o los efectos adversos son los únicos aspectos que interesan, sin duda son muy importantes, pero definitivamente no son los únicos aspectos que debemos evaluar; la situación emocional del paciente es primordial, ya que influirá estrechamente en

Cuadro 1



su actitud y finalmente, de una forma o de otra, en los resultados.

Este ensayo nos permitió también observar la importancia de un entorno propicio para la catarsis del paciente; y la gran utilidad que para este fin tiene la distribución de un consultorio convivencial y un ambiente de confianza y privacidad, en donde la ambientación musical y la ausencia de la “barrera psicológica” que implica un escritorio, son de gran aprecio por los pacientes.

Entre mayo de 1999 y mayo del 2004 realizamos **2000** entrevistas en 706 pacientes con Cáncer, siempre que fue posible, aplicamos el cuestionario antes, durante y después del tratamiento y también en el seguimiento oncológico, aunque en muchos casos no pudo realizarse en las 4 instancias referidas. Los pacientes presentaban diferentes neoplasias (cuadro 2), diferentes etapas clínicas, y por ende, el objetivo terapéutico tuvo tres diferentes intenciones (cuadro 3).

Cuadro 2

DX	Núm. PACIENTES	PROCENTAJE	ENTREVISTAS
CA. MAMA	430	60.9	1266
CA. PULMÓN	74	10.48	189
CA. PRÓSTATA	69	9.77	222
CA. COLON	47	6.65	121
LINFOMAS	45	6.38	113
CACU	41	5.82	89
TOTAL	706	100	2000

Cuadro 3

OBJETIVO	Núm. PACIENTES	PROCENTAJE	ENTREVISTAS
CURACIÓN (POTENCIAL)	76	10.76	231
INCREMENTO SOBREVIDA	144	20.39	465
POLIACIÓN	486	68.85	1304
TOTAL	706	100	2000

Llevar a la práctica este marco teórico no es cosa fácil, de hecho nunca existirá un “cuestionario perfecto”, sin embargo, si aplicamos una encuesta concreta llevada por el paciente con o sin ayuda de su familiar más próximo, en lenguaje coloquial y que ocupe sólo unos minutos, quizás en la sala de espera; podría brindarnos información muy útil y el paciente se sentiría mejor al saber que nos interesa como individuo; en síntesis estaremos “humanizando” nuestra labor, elemento cada vez olvidado, en particular en la práctica institucional.

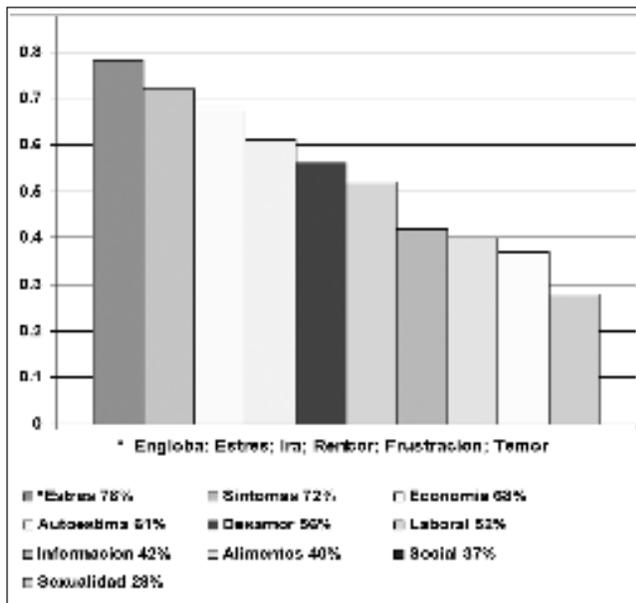
A continuación, se muestra el cuestionario ECV-PL-HF; es deseable aplicarlo por lo menos dos veces (antes y después del tratamiento) y su desarrollo se fundamentó en los tópicos de mayor importancia en las **2000** encuestas realizadas; exploramos si la información brindada a los pacientes y su confianza son adecuadas, su autoestima, miedos; sentimientos, imagen, sexualidad e impacto familiar, económico y social; ¿PORQUÉ NO USARLA? ¿Porqué no añadirla a nuestra práctica y usarla en forma conjunta con las escalas de Karnofsky o ECOG, o bien aunada a alguna de las otras evaluaciones ya comentadas.

CALIDAD DE VIDA Pacientes Latinos - Dr. Homero Fuentes (ECV-PL-HF)					
Estimada(o) paciente, este cuestionario tiene el objeto de conocerte mejor y así poder ayudarte, tus respuestas serán estrictamente confidenciales, contesta por favor con toda honestidad.					
1. La información que tienes sobre tu enfermedad y sobre el tratamiento es:					
a) Muy completa	b) Completa	c) Aceptable	d) Insuficiente	e) Muy poca o nula.	
2. Te sientes amada(o) y apoyada(o):					
a) Siempre	b) Casi siempre	c) A veces	d) Poco	e) Muy poco o nada.	
3. Qué percibes de tus seres queridos:					
a) Amor	b) Apoyo	c) Solidaridad	d) Todas	e) Ninguna.	
4. Te sientes físicamente tan atractiva(o) como antes:					
a) Siempre	b) Casi siempre	c) De vez en cuando	d) Pocas veces	e) Casi nunca o nunca.	
5. Tienes sentimientos de:					
a) Tristeza	b) Culpa	c) Coraje	d) Todos	e) Ninguno.	
6. Qué sientes más frecuentemente:					
a) Tristeza	b) Soledad	c) Ganas de llorar	d) Todas	e) Ninguna.	
7. Qué haz tenido en tu vida:					
a) Estrés	b) Frustración	c) Envidia	d) Coraje	e) Todas	f) Ninguna.
8. Qué sientes ahora:					
a) Estrés	b) Frustración	c) Resentimiento	d) Coraje	e) Todas	f) Ninguna.
9. De quién sientes algún tipo de rechazo:					
a) Pareja	b) Familia	c) Amigos / compañeros	d) Sociedad	e) Todos	f) Ninguno.
10. En donde sientes que te rechazan:					
a) Casa	b) Trabajo	c) Amistades	d) Sociedad	e) Todos	f) Ninguno.
11. Te preocupan los problemas que puedas ocasionar a tus seres queridos:					
a) Muchísimo	b) Mucho	c) Regular	d) Poco	e) Muy poco o nada.	
12. Que ha cambiado para disfrutar tus alimentos y bebidas:					
a) Antojos	b) Gustos	c) Apetito	d) Todos	e) Ninguno.	
13. ¿Han cambiado tus relaciones sexuales?:					
a) Muchísimo	b) Mucho	c) Regular	d) Poco	e) Muy poco o nada.	
14. ¿Crees que la enfermedad te afecta o te afectará económicamente?:					
a) Muchísimo	b) Mucho	c) Regular	d) Poco	e) Muy poco o nada.	
15. Qué te preocupa más:					
a) Como te ves	b) Como te sientes	c) Como te tratan	d) Todas	e) Ninguna.	
16. Qué te preocupa más:					
a) Dolor	b) Sufrimiento	c) Efectos del tratamiento	d) Muerte	e) Todas	f) Ninguna.
17. ¿Crees que todo volverá a ser como antes?:					
a) Si	b) Espero que si	c) No estoy segura(o)	d) No totalmente	e) No.	
18. ¿Estás lista(o) para empezar el tratamiento?:					
a) Si	b) Casi	c) Más o menos	d) No lo se	e) No.	
19. ¿Confías en ti para ganarle la batalla a la enfermedad?:					
a) Definitivamente si	b) Creo que si	c) Más o menos	d) No lo se	e) No.	
20. ¿Confías en nosotros y en nuestro tratamiento?:					
a) Definitivamente si	b) Si	c) Más o menos	d) No lo se	e) No.	
<p>Nombre: _____</p> <p>Teléfono: _____</p> <p>Fecha: _____</p>					

Resultados

De todo aquel “gran paquete” de información, llegaron a formularse hasta 140 preguntas, conforme fuí adquiriendo experiencia y el consejo de otros profesionales (Psicólogos, Teólogos, Tanatólogos, etcétera); seleccione los 10 tópicos que más a menudo formaron parte de las quejas, dudas, sentimientos, preocupaciones, síntomas o emociones recogidas en las 2000 entrevistas (Cuadro 4):

Cuadro 4



Es de llamar la atención que son el estrés (80%), ira (78%), rencor (78%), frustración (78%) y temor (76%) los datos más frecuentes; TODOS ellos se constituyen en el área emocional y promedian 78%, con fines didácticos los englobo como estrés, cabe mencionar que alguno(s) de ellos han estado presentes por muchos años y de hecho persisten en la vida de los enfermos en la mayoría de los casos; el temor se agrega a estas emociones al sentirse enfermos y/o conocer el diagnóstico de Cáncer; pero no es el temor a morir el sentimiento predominante (21%), es el temor al sufrimiento, ya sea por los síntomas de la enfermedad o por los efectos adversos derivados del tratamiento, incluso por encima de los síntomas ya presentes que ocupan el segundo escaño con el (72%).

El impacto económico preocupa en grado extremo a muchos pacientes (68%), en particular en el medio privado, esta preocupación se extiende a las posibles deudas que sus familiares vayan a contraer en el futuro inmediato, mediato o a su muerte.

La autoestima se vió afectada en el 61% de los casos, la sensación de “desamor” estuvo o está presente en el 56% de los pacientes oncológicos encuestados... El incumplimiento

laboral, la pérdida del empleo o sanciones que repercutan de alguna forma en el paciente o sus dependientes, están presentes en el 52% de la muestra, asimismo el 42% de los enfermos “sienten” no tener información suficiente sobre su enfermedad ni sobre los efectos colaterales del tratamiento.

Es frecuente la queja de no poder comer o no disfrutar los alimentos (40%); ya sea por hiporexia, náusea o por indicación médica, los pacientes no suelen comer lo que están acostumbrados y en realidad “lo extrañan y lo sufren”, comúnmente “no saben que pueden comer”; debido, en mucho, a que no tienen la información al respecto; los regionalismos gastronómicos en nuestro país son notables, la adhesión a ellos implica la necesidad de explorarlos y conocerlos mejor, 37% de los pacientes expresaron su preocupación por su imagen social ¿cómo me ven?, ¿cómo me tratan?... Finalmente el tópico de la sexualidad ocupa el escaño número 10, la misma es reprimida o distorsionada en el 28% de los casos; la disminución de la libido de primera instancia, la falta de seguridad en sí misma(o), en particular en pacientes con mastectomía, es referida como un factor importante que le impide a la mujer el gozo pleno de su sexualidad.

Discusión

Debemos tener presente que nuestra opinión, nuestra postura y nuestra actitud es muy importante para el paciente y su familia; de ello depende en mucho la motivación que un enfermo pueda tener; definitivamente una actitud optimista incrementa la capacidad física e inmunológica y le hará combatir una “batalla” de manera más digna, nosotros debemos preservar siempre la dignidad del enfermo, mantener la estabilidad emocional, la objetividad y una relación estrecha y honesta, más allá de ello, establecer un compromiso que llegará siempre hasta el fin, ya sea que este fin sea la victoria del paciente o la victoria del cáncer, no olvidar por cierto al (los) familiar(es) “cuidador primario” que suele sufrir emocionalmente a la par, o más que el propio paciente⁶.

El paciente terminal, denominado también en etapa final de la vida, es también un capítulo aparte, muy extenso por cierto; el manejo de este enfermo merece atención personalizada y de alta calidad, es decir, la QoL debe entenderse como el ofrecimiento de los mejores elementos en pro de la satisfacción del usuario, su familia y del servidor³ (sirva ésta también como definición de QoL en pacientes terminales).

En el 78% de las 2000 entrevistas realizadas, los pacientes han “arrastrado” a veces por años, los sentimientos de ira, rencor o frustración, o bien, han vivido bajo el influjo del estrés; el hecho de que casi un 80% de la muestra lo refiera, es por lo menos sugerente de una asociación entre éstos y la presencia de la enfermedad; una patología cuya etiología no conocemos, pero que parece ser multifactorial; ¿podrían estos factores ser parte de esa multifactoriedad?, la persisten-

cia de estos sentimientos o del estrés, parecen relacionarse con una evolución menos favorable y/o con un mayor número de recaídas; lo que a mi entender sería un área muy interesante de investigación, lo que parece claro es que los Médicos Oncólogos debemos poner más atención a estos factores y probablemente en muchos más de los casos que suponemos, el paciente requiera de apoyo profesional en el área psico-afectiva.

La calidad de la relación que establecemos y la confianza con el paciente; el apoyo en las áreas laboral, familiar, social y económica y la ayuda que podamos brindar en su sexualidad y disminución del estrés, confortará al enfermo, mejorando así su actitud para enfrentar la situación que vive.

Una actitud positiva impactará favorablemente la QoL y quizás también los resultados del tratamiento, lo cual trae también mayor satisfacción a los que trabajamos en esta área, finalmente el concepto de QoL nos engloba a TODOS, hay que recordar que es el ofrecimiento de los mejores elementos en pro de la satisfacción del usuario, su familia y el servidor.

Facilitadores de una buena relación con el paciente, son la música, técnicas rompe-hielo; el trabajo con los grupos de apoyo y nuestra integración a sus actividades, que también pueden ser muy divertidas y edificantes para nosotros mismos, la disposición de un consultorio convivencial, que como dicen los propios pacientes “no parece consultorio”, favorece la catarsis; la ausencia del escritorio elimina la “barrera” y facilita la confianza y el apoyo que el paciente necesita.

La Eutanasia es un tema altamente controversial; en nuestro medio no está legalmente autorizada; sin embargo, en otras latitudes ha cobrado adeptos en forma creciente, así por ejemplo la Hemlock Society USA⁷ en abril del 1996, reporta que el 75% de los encuestados consideran que el mdico debería estar legalmente autorizado para aplicarla en enfermos terminales. Otra publicación en JAMA⁸ nos indica que la petición del enfermo para ser auxiliado en su deseo suicida es más común de lo que suponemos. En contraparte, en Holanda, en donde la Real Sociedad Médica Holandesa se pronunció oficialmente por la eutanasia en 1984; publica “grandes lagunas” y distorsiones sobre su aplicación en un artículo intitulado “Médicos de la Muerte” en 1997, en donde demanda que en una encuesta realizada por el gobierno, 3600 personas murieron por eutanasia o suicidio facilitado y en 2800 casos (77.7%) fue el médico quien tomó la decisión.

Lo que se concibió como una solución para casos excepcionales ha llegado a ser un procedimiento habitual... De ahí que se reformara por el Parlamento y se formularan las “normas estrictas” para su aplicación, y que en resumen consisten en:

a) El paciente debe optar libremente por la eutanasia, sin que el médico o el familiar lo hayan propuesto.

- b) El médico no podrá practicarla sin antes consultar con otro médico que no tenga ninguna relación con el caso.
- c) La defunción debe comunicarse a las autoridades como “muerte no natural”.
- d) El médico que no acate las disposiciones, puede hacerse acreedor hasta 12 años de cárcel.

Es de la mayor importancia saber, que en el ejercicio de nuestro trabajo, nuestro paciente tiene derechos inalienables, primero como ser humano y después como ciudadano, es nuestro deber legal y por supuesto moral, preservar en todo momento los mismos; tal y como sucede en los estudios de investigación clínica, en donde estos deben apearse a un código ético denominado “Declaración de Helsinki”,⁹ un manuscrito elaborado en Finlandia en 1964, cuya función es reglamentar jurídica y moralmente la investigación y por supuesto la integridad del individuo. Esta declaración sufre revisiones periódicas y actualizaciones por un comité internacional, siendo la última en 1996 en Sudáfrica, nuestra práctica médica cotidiana no puede alejarse de estos principios.

Uno de los tópicos críticos en la atención del paciente con cáncer, es el saber **como informar**; del mismo modo que no es ético ser tan objetivos como para ‘enterrar’ toda la esperanza en el enfermo, tampoco es ético “venderle” a él o a su familia falsas esperanzas, debemos ser objetivos pero no crueles; debemos ser caritativos pero no ilusos, y sobre todo debemos ser concientes que tan solo somos seres humanos con una capacitación en el área de la Oncología y no podemos predecir ni los acontecimientos venideros, ni mucho menos pronosticar el tiempo de vida que le resta a un paciente. Probablemente la postura más ecuánime sea manejar la denominada “verdad tolerable”, es decir, informar aquello que el paciente debe saber o cuestiona de manera directa, **no más**, la pérdida de la confianza o las actitudes de “verdugo” pueden llevar al paciente a un estado emocional crítico, incluso al suicidio, conciente o subconsciente.⁸

Pocas veces preguntamos directamente a los enfermos sobre sus problemas o les permitimos hablar acerca de sus sentimientos; una pobre comunicación entre el médico y su paciente puede causar más sufrimiento que cualquier otro problema; no olvidemos que el duelo y la connotación cultural de un diagnóstico de cáncer (cáncer = muerte), así como el sometimiento al tratamiento oncológico, constituyen un formidable obstáculo para mantener el equilibrio emocional.¹⁰ En ocasiones, muchas por desgracia, técnicamente en verdad no puede ofrecérselo algo al paciente; el número de pacientes con cáncer avanzado que “no llega a tiempo” sigue siendo, por diversos factores, muy alto, sin embargo, si técnicamente muy poco o nada podemos ofrecer, humanamente (paliativamente) tenemos siempre mucho que dar. Nuestra parte en el otorgamiento de esa QoL, es entender que pocas veces podemos curar, algunas veces mejorar, pero **siempre** podemos consolar.¹¹

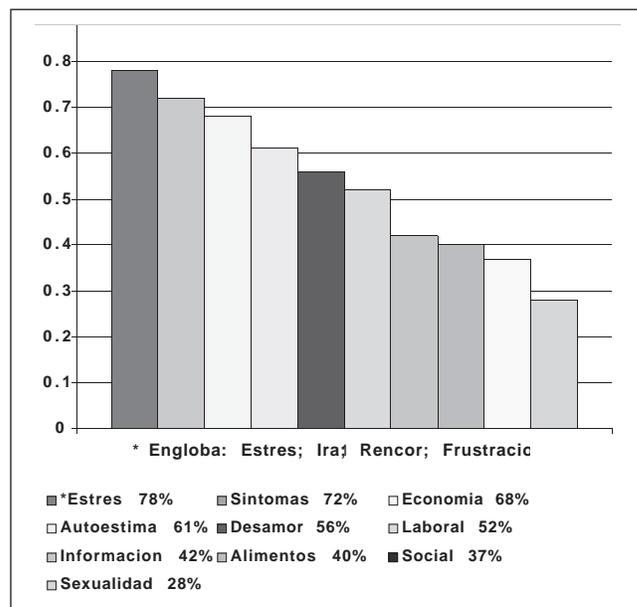
Conclusiones

El uso de un cuestionario tipo ECV-PL-HF, es aplicable tanto en la medicina privada como en la institucional; nos permite conocer mejor a nuestro paciente, no se contrapone con lo establecido, auxilia a las escalas disponibles y está hecho con base a los datos que arrojaron **2000** entrevistas en 706 pacientes con Cáncer, y va más allá de los síntomas y efectos adversos de la terapia, ya que toma en cuenta los sentimientos y parámetros de los pacientes mexicanos, estos datos sugieren que el cuestionario ECV-PL-HF pueda ser una “herramienta” útil en la práctica cotidiana, luego entonces, se propone su uso quedando en cada uno de nosotros la potencial utilidad que podamos obtener.

Bibliografía

1. Robert G. Twycross, *et al.* The Management of Pain in Cancer: A guide to Drugs and Dosages- Primary Care and Cancer. 1998
 2.- Foley K M, Advances in cancer pain . Arch Neurol 56: 413, 1999

3. Mac Donald N. The interface between oncology and palliative medicine. In Doyle D. Hanks GWC , Mac Donald N eds. Oxford textbook of palliative medicine ,2nd ed . New York: Oxford University Press. 1998:11
 4. Mark W Kissin. Quality of Life “The Patron Saints of Oncology”. Cáncer Tópicos vol.18 number 10 Jan/Feb 1992.
 5. Dr. Homero Fuentes. Escala de calidad de vida en pacientes oncológicos. Una propuesta para validar en México, póster I, Congreso Nacional de Oncólogos del ISSSTE y cuarta reunión SOISSSTE, Los Cabos, Baja California Sur. Mayo 30/abril 01, 1999.
 6. Lic. Enf. María Elena Arenas, Impacto emocional en el cuidador primario del paciente con Cáncer. Tesina para la Licenciatura en Enfermería Universidad, Iberoamericana 2001.
 7. Hemlock Society USA; Should doctors be allowed by law to end a patient’s life if the patients has terminal illness and requests it? April 12,1996.
 8. Anthony L Back, *et al.* Physician- Assisted Suicide and Euthanasia in Washington State- JAMA 275 (12), 1996
 9. Declaración de Helsinki - Guía de recomendaciones a médicos en el campo de la investigación biomédica que incluye a seres humanos 1964 - revisiones Tokio 1975, Venecia 1983, Honk-Kong 1989, Sudáfrica 1996.
 10. Dr. J. Federico Rebolledo. Fundamentos de Tanatología Médica. Manejo Integral del Estado Terminal. Mundi Phamia. 1996
 11. María Gabriela Dumay. El Principio del Camino. Guía Terapéutica para el Tránsito a otra vida. Plaza Janes Editores, S.A. 2000.



Bases genéticas y moleculares del cáncer / *1a. parte*

Cancer: molecular and genetic basis

Luis Ferbeyre Binelfa*, Juan Carlos Salinas García**

*Especialista en Oncología, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba, Cirujano de Cabeza y Cuello, Instituto "Gustave Roussy", París, Francia, ** Especialista Cirujano Oncólogo, Hospital "Juárez" de México

Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica sobre las bases genéticas y moleculares del cáncer. Se conoce que es una enfermedad genética compleja que incluye alteraciones en los genes involucrados en la proliferación, apoptosis, reparación del DNA y envejecimiento celular. La identificación de estos genes y sus productos ha permitido conocer mejor la etiología del cáncer y establecer nuevas estrategias para su diagnóstico, tratamiento y prevención.

Palabras clave. Cáncer, neoplasia, biología molecular

Summary

A review of updated literature concerning cancer genetics and molecular basis was made.

It is well established that cancer is a complex genetic disease which includes alterations in genes involved in cell proliferation, apoptosis, DNA repair and cellular aging. The identification of all these genes and its products eventually lead to improve knowledge on cancer aetiology and establish new strategies on diagnosis, treatment and prevention.

Key words. *Cancer, neoplasm, molecular biology*

Introducción

Hace veinte años el cáncer era considerado una enfermedad maligna de etiología desconocida de carácter invariablemente mortal. Esta concepción fatalista se ha modificado en los últimos dos decenios, gracias a nuevos descubrimientos de la ciencia.

La palabra cáncer es un término genérico que se emplea para designar un grupo de entidades que difieren de forma variable en su histogénesis, morfología, evolución clínica y pronóstico, presentando particularidades morfológicas y biológicas que permiten clasificar e identificar por separado diferentes lesiones. En esencia tiene comportamiento biológico maligno y presenta diferencias fundamentales con las neoplasias benignas.¹ Hoy día, se conocen las diferencias genéticas y su expresión fenotípica entre las lesiones benignas y las malignas donde aparentemente el problema está en el número de mutaciones presentes y en los genes afectados, lo que se denomina "paradigma de las cuatro mutaciones" donde los atributos biológicos de una célula neoplásica, ya sea benigna o maligna (diferenciación y anaplasia, tasa de crecimiento, invasión y metástasis), son mediados por genes mutados.²

Entre la lesión más benigna y la más maligna existe un amplio y disímil espectro de comportamientos biológicos donde los extremos están bien definidos, pero existe una zona intermedia ocupada por lesiones cuya naturaleza es imprecisa y son llamados en ocasiones tumores de bajo grado de malignidad o lesiones benignas atípicas (borderline). Por

último, existen lesiones benignas con tendencia a la malignización cuyos fenómenos a nivel genético se estudian hoy día.³

No existe un límite puntual entre benignidad y malignidad y ambas son muy relativas. Por otra parte, la enfermedad neoplásica debe analizarse como resultado de la interrelación tumor-huésped, ya que así como se dice que "no existen enfermedades sino enfermos" también se puede decir que "el cáncer no existe, sino pacientes enfermos de cáncer". Otro aspecto importante es la participación de células normales del organismo que modifican el desarrollo de una neoplasia, como sucede en los tumores hormonodependientes. Hoy día, existe una explicación genética y molecular para muchas alteraciones que con frecuencia confronta el médico en su práctica clínica.

Para el facultativo resulta difícil asimilar la gran plétora de información disponible y la que se publica a diario en temas relacionados con la biología molecular del cáncer. El lenguaje utilizado en la mayoría de los artículos, en ocasiones imposible de descifrar, resulta cada vez más denso y lleno de tecnicismos de laboratorio. La medicina basada en evidencias, da solución parcial al problema del exceso de información científica disponible y en el campo creciente y cambiante de la oncología es la base fundamental del razonamiento médico. El impacto de las investigaciones preclínicas en cultivos de tejidos y animales de experimentación, así como los ensayos clínicos en humanos, van teniendo mayor influencia en las decisiones clínicas del oncólogo, lo que justifica la

actualización profesional a fin de perfeccionar y desarrollar el lenguaje de la biología molecular y genética.

El propósito del presente trabajo es facilitar al clínico un acercamiento a las bases genéticas y moleculares del cáncer, así como crear un nivel básico de información para el entendimiento de los nuevos métodos biológicos de su tratamiento. Para lograrlo, se realizó una revisión y actualización considerando una nueva definición para el cáncer bajo los conocimientos actuales y, se reflexionó sobre las proyecciones futuras de las ciencias básicas en la práctica clínica oncológica.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva de información relacionada con el tema a través de las bases de datos biomédicas disponibles en internet, como Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), Medscape (<http://www.medscape.com>), Imbiomed (<http://www.imbiomed.com.mx/>) y Free Medical Journals (<http://www.freemedicaljournals.com/>). Asimismo, se revisaron libros de textos con capítulos afines con la actualización así como gran parte del material disponible en el CNIO (Centro Nacional de Información Oncológica) en La Habana, Cuba.

Se realizó un resumen actualizado de cada párrafo y se incluyeron publicaciones de revisión a partir del año 2000 y artículos relevantes de valor histórico o de referencia de cualquier fecha. Dada la inmensa cantidad de material disponible sólo se hizo referencia a aquellos con relación directa a los diferentes párrafos o de gran impacto en la investigación del cáncer.

Desarrollo

Carcinogénesis. Existe un equilibrio particular en cada órgano en lo concerniente a proliferación y muerte celular. A este estado fisiológico se le denomina cinética celular normal y se regula en cada tejido según su función. La ruptura de este equilibrio a favor de la acumulación de células, ya sea por mecanismos genéticos o epigenéticos, es la esencia del origen de las neoplasias. Este proceso durante el cual las mutaciones sucesivas convierten una célula normal en un clon de células neoplásicas se denomina carcinogénesis y su carácter escalonado (*multistage*) ha sido demostrado en el modelo experimental y epidemiológico.⁴ El desarrollo de la biología molecular ha permitido descubrimientos espectaculares en el esclarecimiento de los procesos que a nivel genético y molecular provocan cáncer. Se conocen gran cantidad de genes y sus productos, así como las funciones de estas moléculas en el complejo engranaje intracelular.⁵

La gran mayoría de las neoplasias se inician por mutaciones o expresiones anormales en genes que cumplen las funciones de proliferación celular, apoptosis, reparación del DNA y envejecimiento celular.^{1,4,5} Después, con las divi-

siones celulares sucesivas de esta población tumoral iniciada, se añaden nuevas mutaciones que alteran otras funciones celulares y otorgan nuevos atributos biológicos como: invasión, angiogénesis, motilidad celular, adhesividad celular, protección inmunológica y metástasis.⁶

La afectación de cada función celular varía con el tipo de tumor. La gran mayoría requiere de inicio cuatro a siete mutaciones en genes claves para que se produzca la progresión neoplásica. El ritmo normal de mutaciones y sus mecanismos de reparación, así como las vías hacia la apoptosis, se ven afectados en el cáncer, ya que de forma habitual las células son capaces de reparar la gran mayoría de sus mutaciones. A esta peculiaridad se le denomina fenotipo mutador y es considerado un elemento crucial en la progresión de una neoplasia.⁷ Otros autores consideran que existe una mutación crucial en un solo gen que mantiene la estabilidad genotípica y fenotípica de la célula, lo que es el inicio del resto de la cascada de mutaciones. Este gen no ha sido identificado aún.⁸ Como se puede evidenciar, existen aún muchos puntos controversiales en el tema de la carcinogénesis, pues quedan escalones pendientes de dilucidar.

Las mutaciones son cambios permanentes en el DNA y pueden ser congénitas o adquiridas. Las congénitas pueden ser hereditarias o inducidas por factores mutagénicos durante el desarrollo embrionario. Las adquiridas son producidas por diversos factores ambientales, destacando los agentes químicos, físicos y biológicos,¹ que actúan de forma continua durante la vida del individuo; su vez, la adquisición de dichas mutaciones depende de factores endógenos que dan susceptibilidad del individuo al cáncer. Algunas mutaciones frecuentes en ciertos tumores se describen en la tabla 1.⁹⁻¹⁴

Las células cancerosas poseen todo tipo de mutaciones incluyendo las puntuales, que representan la pérdida de un pequeño segmento del DNA causal de un cambio mínimo en la estructura de la proteína codificada pero suficiente en ocasiones para alterar su función. Las mutaciones de estructura son las deleciones o pérdida de un segmento grande del cromosoma, la amplificación donde se repiten varias copias del mismo gen dentro del cromosoma, y la translocación, donde hay intercambio de material genético entre dos cromosomas distintos provocando los llamados genes de fusión.

Otra clase de mutaciones son las aneuploidías, que afectan el número de cromosomas y son un fenómeno típico en muchos carcinomas que se considera un fenómeno dinámico de mutación cromosómica asociado a la transformación maligna, ya que se han encontrado mutaciones en los genes que codifican proteínas reguladoras de la segregación cromosómica y que provocan inestabilidad del material genético durante la mitosis, lo que convierte al fenómeno en una consecuencia, no en una causa del cáncer.¹⁵

En el proceso de la carcinogénesis las mutaciones se van sucediendo de manera escalonada hasta un punto en el cual la

Tabla 1. Diferentes mutaciones presentes en tumores

Tipo	Cromosoma y genes	Tumores
Traslocaciones	9-22 (cromosoma Philadelphia)	Leucemia Mieloide Crónica
	14-18 (gen Bcl)	Leucemia Linfática Crónica
Delección	13q-14 (gen RB)	Retinoblastoma
	17p (gen p53)	Carcinomas Sarcomas
Amplificación	2p 24 (n-myc)	Neuroblastoma
	c-erb-2	Carcinoma de Mama

proliferación se hace irreversible. La exposición continua a los agentes carcinógenos provoca variaciones genéticas progresivas en las células susceptibles. La mayoría de los carcinógenos no son activos en su forma inicial, pues requieren de una transformación metabólica en el organismo mediada por los citocromos P450, cuya expresión varía en cada individuo. Algunas personas no poseen las enzimas que metabolizan los pro-carcinógenos y esto los protege frente a su efecto mutagénico. Esto explica, en parte, la diferente frecuencia de tumores en individuos con el mismo grado de exposición a agentes químicos.¹⁶

El estudio de carcinógenos ambientales, ocupacionales y de dieta son grandes perfiles en la investigación para la prevención del cáncer.

Proliferación celular

De la misma forma que existen mecanismos normales de estimulación de la proliferación también existe la inhibición. Los mediadores de ambos procesos están regulados de manera fisiológica en los diferentes tejidos. La proliferación excesiva puede producirse de dos formas fundamentales: ya sea aumentando o estimulando los factores proliferativos con la activación de protooncogenes, disminuyendo o bloqueando los factores inhibitorios con la inactivación de genes supresores. Ambos fenómenos pueden estar presentes en el cáncer.¹⁷ Los genes de la estimulación de la proliferación en estado normal inactivo se les llaman protooncogenes y sus versiones mutadas se denominan oncogenes.

Existen múltiples mecanismos para la activación de los protooncogenes. Uno, es la mutación puntual. Este es el caso específico del oncogén *ras*, que resulta ser el más frecuentemente activado en tumores humanos.¹⁸ La proteína *ras* está implicada en la transmisión de señales de proliferación de la membrana al núcleo y su versión mutada no responde a los mecanismos de regulación, manteniendo a la célula en una

constante señal de proliferación.^{1, 17} Tanto las radiaciones UV como determinados compuestos químicos carcinógenos pueden inducir este tipo de mutación.

Otra mutación que con frecuencia activa oncogenes es la translocación responsable de anomalías en el cariotipo que puede encontrarse en muchas células tumorales. La presencia de estas anomalías fue por mucho tiempo uno de los mayores argumentos a favor de la teoría genética del cáncer. Las translocaciones presentes en el linfoma de Burkitt fueron las primeras en ser analizadas molecularmente y el resultado es la activación intensa de *c-myc* cuyo producto impide a la célula salir del ciclo convirtiéndolas en malignas.¹⁹ Otro ejemplo clásico de translocación es la t(9;22) (q34;q11) llamada cromosoma Filadelfia presente en la leucemia mieloide crónica, donde se fusionan una parte truncada del oncogén *c-abl* situada en el cromosoma 9 con el *bcr* situada en el cromosoma 22 resultando en una combinación *abl-bcr* dotada de una fuerte actividad de tipo tirosin-cinasa, que es una proteína transdutora de señal de división celular, originando la mieloproliferación.²⁰ También la translocación puede afectar genes de la apoptosis y originar linfomas y leucemias.²¹

La amplificación genética es otra de las mutaciones causantes de activación de oncogenes²² y obedece a la multiplicación en el número de copias de un gen, lo que explica, por ejemplo, la acumulación del producto del gen *myc* que tiene un potente efecto mitógeno en muchos carcinomas de pulmón, ovario y cuello uterino.²³ Otro gen frecuentemente amplificado es el del receptor de factor de crecimiento epidérmico (rEGF), presente en los carcinomas de cabeza y cuello entre otros.²⁴ (véase tabla 1)

La proliferación también puede ser mediada por los llamados mecanismos epigenéticos donde la falta de regulación no es causada por mutaciones en oncogenes o genes supresores sino por alteraciones en otros elementos que indirectamente afectan la función de las proteínas reguladoras. Este es el caso de la pérdida de la neurofibromina (producto del gen *NF-1*) en la neurofibromatosis, donde se describe la aparición de schwannomas malignos, producto de la ausencia de esta proteína implicada en las vías de regulación negativa de la transducción de señales proliferativas. La *p21^{ras}* intacta es activada por la ausencia de esta proteína endógena que condiciona desinhibición de la cascada proliferativa. Otro mecanismo epigenético es causado por proteínas virales como la neutralización de la *p53* y la *RB* por oncoproteínas virales *E7* y *E8* de los papiloma virus tipo 16 y 18, causales del cáncer de cuello uterino.²⁵ También *Helicobacter pylori* puede provocar linfoma gástrico de bajo grado (tipo MALT) sin mutación alguna. En respuesta a la presencia de *Helicobacter* los linfocitos T segregan citocinas estimulantes de la proliferación de linfocitos B, que se multiplican provocando linfoma de bajo grado. La simple erradicación de la bacteria con antibióticos

Tabla 2 Predisposición a cáncer por mutaciones hereditarias

Enfermedad	Gen involucrado	Función	Locus	Referencia
Retinoblastoma	RB-1	Antioncogén	13q14	28
Poliposis familiar	APC	Antioncogén	5q21	29
Síndrome de Lynch	hMSH2	Antioncogén	2p	30
Síndrome de Li-Fraumeni	p53	Antioncogén	17p13	31
MEN2	Ret	Oncogén	10q11	32
Cáncer de mama familiar	BRCA1	Antioncogén	17q21	33
Tumor de Wilms	WT-1	Antioncogén	11p15	34
Enf. von Hippel-Lindau	VHL	Antioncogén	3p25	35

es capaz de provocar regresión de la enfermedad e incluso curación.²⁶

Los fármacos antiproliferativos convencionales actúan “saboteando” de alguna manera la división celular, ya sea por alquilación del ADN o por mecanismos de bloqueo competitivo, perjudicando también a las células normales. La inactivación de genes supresores o también llamados antioncogenes, se produce por delección o por cualquier otro mecanismo que inactive su función. Los genes supresores son recesivos en su mayoría, por lo que deben afectarse ambos alelos para causar una alteración importante en su función reguladora. Estos genes intervienen frenando, de alguna manera, el ciclo celular.²⁷ El más estudiado es el *RB-1* o antioncogén del retinoblastoma, que codifica una fosfoproteína nuclear capaz de bloquear la progresión del ciclo celular en fase G1 gracias a su capacidad de bloquear los factores de transcripción *E2F* importantes para la replicación del ADN. La mutación en ambos alelos es causa de retinoblastoma y de tumores osteosarcomas y sarcomas de partes blandas. Muchas de estas mutaciones pueden ser adquiridas de forma hereditaria con transmisión de tipo autosómico dominante.²⁸ Otros oncogenes y genes supresores son también responsables de síndromes hereditarios de predisposición al cáncer²⁹⁻³⁵ (véase tabla 2).

La inactivación del gen supresor *p53* es un dato frecuente en muchos tumores. Este gen ha sido estudiado por sus funciones de regulación del ciclo celular, reparación del ADN y apoptosis.^{1,36} Los mecanismos de alteración de la función reguladora pueden ser muy distintos según la neoplasia estudiada. En el caso clásico del síndrome de Li-Fraumeni el individuo nace con una mutación constitucional hereditaria de un alelo y el segundo es inactivado frecuentemente por una delección.³¹ También hay gran variedad de mutaciones puntuales sobre el *p53* que generan un sinnúmero de formas mutantes de esta proteína que se encuentran en forma truncada o que en muchas ocasiones sólo difieren de la forma silvestre (*wild type*) en un solo aminoácido. El tipo de mutación depende del agente carcinógeno que actúa sobre las células en que se han encontrado mutaciones diferentes del

p53 en células de un mismo tumor, como ha sucedido con los carcinomas de cabeza y cuello.³⁷ Otra forma especial de inactivación de la *p53* es la “mutación dominante negativa”, donde la afectación de un alelo produce una proteína aberrante que forma un complejo con la forma producida por el alelo normal (*wild type*) y la inactiva, adoptando la conformación de la forma mutante.³⁸

El gen *mdm-2*, cuyo producto es la proteína p90, es un regulador endógeno de la *p53* y se encuentra sobrexpresado en muchos tumores humanos como los osteosarcomas, sarcomas de partes blandas y glioblastomas, donde la actividad de la *p53* está bloqueada. De esta forma, la sobrexpresión de un ligando endógeno de la *p53* intacta, inactiva su función normal.³⁹ Por último, así como los mecanismos epigenéticos, la *p53* también puede inactivarse formando complejos con oncoproteínas virales como las del VPH.^{25, 40}

Otro gen recientemente descrito parece cumplir funciones simultáneas en la proliferación y muerte celular normal. Se trata de *salvador*, que podría estar involucrado en algún proceso de la carcinogénesis.⁴¹

Apoptosis

Apoptosis es un término introducido en 1980 por Wyllie, Kerr y Curri que representa la muerte celular programada.⁴² Es un vocablo griego que significa la caída de las hojas de un árbol o de los pétalos de una flor. Difiere de la necrosis en dos aspectos fundamentales: 1) es un proceso activo que requiere de síntesis proteica y consumo de energía, y 2) es un mecanismo fisiológico inherente al desarrollo celular.^{1,43}

En los últimos años la apoptosis ha atraído la atención de muchos investigadores por su participación en el origen de muchas enfermedades de tipo autoinmune, infecciones virales (incluyendo SIDA) y algunos tipos de cáncer. Se regula genéticamente y constituye un mecanismo fisiológico utilizado por el organismo para producir a conveniencia células muertas.^{44, 45} Gracias al estudio de los genes del cáncer se han descubierto muchas vías normales de crecimiento y muerte celular.

Existen dos vías apoptóticas fundamentales: 1) la extrínseca

mediada por receptores de membrana de superficie como el de citocinas FasL y el resto de la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF), y 2) una intrínseca mediada por las mitocondrias que liberan citocromo c, flavoproteínas inductoras de la apoptosis y activadores de las caspasas (enzimas que inician la autodestrucción celular).^{46, 47} Las vías apoptóticas se regulan por medio de los productos de determinados genes que rigen el destino de la célula. Estos genes pueden sufrir mutaciones y originar desequilibrio en los mecanismos de muerte celular programada.

Existe una gran familia de genes cuyos productos participan de alguna manera en la muerte celular programada. Los genes que estimulan la apoptosis actúan como genes supresores o antioncogenes, mientras que aquellos que la inhiben se consideran protooncogenes.^{46, 47} La familia de genes *Bcl-2* codifica inhibidores de la apoptosis. La sobreexpresión de *bcl-2*, producto bloqueador de la apoptosis, es resultado de la translocación t(14;18) (q32;q21) en los linfomas foliculares y en la leucemia linfática crónica, que convierte a los linfocitos en "inmortales" y su acumulación excesiva genera la enfermedad.¹⁰ Sin embargo, puede ocurrir lo contrario, un bloqueo de los inductores de la apoptosis que sucede con la supresión de la función de genes como el *bax*, *bag* y el *p53*.^{48, 49}

Un gen supresor de tumor que ha llamado la atención en los últimos años por su participación en la apoptosis es el *p53* y cuando muta en tumores humanos (pulmón, mama, colon, vejiga entre otros), la célula maligna adquiere un comportamiento biológico particularmente agresivo.^{50, 51} El *p53* normal se expresa cuando la célula es dañada por sustancias químicas mutágenas o radiación, frenando a la célula en la fase presintética del ciclo (G1) para dar tiempo a la acción de los mecanismos reparadores del ADN e induce la transcripción de enzimas reparadoras del ácido. En la célula mutada, si el daño no es reparado, *p53* induce la apoptosis incrementando la transcripción del gen *bax*. Si el *p53* no funciona la célula mutada no muere y continúa dividiéndose y las células hijas nuevas siguen adquiriendo mutaciones que les proporcionan nuevos atributos de malignidad.^{1, 36, 52}

Desde hace poco tiempo, un nuevo gen llamado *survivin*, que se sitúa en la interfase entre la apoptosis y la proliferación, se ha expresado en la mayoría de los cánceres humanos y no en los tejidos normales. El estudio de esta molécula podría revelar nuevas vías de control en el origen de las neoplasias.⁵³

El factor de transcripción E2F1 se involucra tanto en el ciclo celular como en la apoptosis, dos procesos que parecen estar íntimamente relacionados. Este podría ser el punto en que, en dependencia de la disponibilidad de estímulos procedentes de las cascadas de señales, se decide el destino de la célula.⁵⁴

En resumen, las mutaciones en los genes involucrados en la muerte celular programada provocan la inmortalización y permiten que la célula se divida indefinidamente a pesar de

las continuas mutaciones que se transmiten de generación en generación, lo que origina la enfermedad neoproliferativa.

Reparación del ADN

La exposición del ADN a agentes carcinógenos puede ser dañino y se manifiesta en mutaciones que son habitualmente reparadas por enzimas pertenecientes a sistemas biológicos intrínsecos de la célula. Cuando los mecanismos fallan las mutaciones persisten y se transmiten a las células hijas, lo que origina diferentes enfermedades, entre ellas el cáncer.^{1, 6, 7} Debido a la disección molecular de algunas neoplasias se ha logrado identificar genes responsables de la reparación del ADN y de mantener la estabilidad genómica. Las mutaciones son el origen de condiciones que predisponen al cáncer. Revelar los genes implicados en trastornos de la reparación del ADN ha sido difícil; la determinación de sus funciones fisiológicas normales, así como su papel específico en la oncogénesis ha resultado complicado.^{12, 55, 56} Existe evidencia clínica y experimental que prueba el comportamiento de estos genes como supresores o antioncogenes, cuyas mutaciones pueden ser hereditarias, como es el caso de la xeroderma pigmentosa, donde el individuo padece, desde etapas tempranas de vida, cánceres múltiples en la piel debido a la incapacidad de reparar el daño producido en el ADN por las radiaciones ultravioletas de los rayos solares, como resultado de la transmisión hereditaria de una copia defectuosa de los genes implicados en la reparación del ADN. Los fenómenos moleculares en la inducción del cáncer de la piel por las radiaciones solares están siendo investigados intensamente, y en trabajos recientes se ha señalado el papel de la *p53* en la carcinogénesis cutánea.⁵⁷ La afectación de los genes *XPA* y *XPD* es responsable de la acumulación temprana de mutaciones en las células de la piel de los individuos con xeroderma pigmentosa, aunque también se han visto tumores en órganos internos en el modelo animal con *XPA* mutante.^{58, 59, 60}

Otros tumores del colon con carácter hereditario poseen copias defectuosas de genes reparadores. Este es el caso de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*, responsables del cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (síndrome con transmisión autosómico dominante con alta penetrancia y el *BRCA-1* y *2* que predisponen al cáncer de mama).^{58, 61} La capacidad de reparar lesiones en el material genético es diferente en cada individuo, lo que hace a unos más susceptibles al cáncer que a otros. La eficacia de este sistema es una de las razones por las cuales el cáncer no aparece en etapas tempranas de la vida y tienen que pasar varias décadas para que la acumulación de mutaciones logre generar un tumor en los tejidos expuestos a carcinógenos. El conocimiento profundo de estos sistemas de reparación puede servir para establecer pautas potenciales en la prevención del cáncer.⁶²

Bibliografía / 1a. parte

- 1- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Patología Humana. Capt 6 pp 195-190. Sexta Edición McGraw-Hill Interamericana, 1997
- 2- Koten JWV, Neijt JP, Zonnenberg BA, Den Otter W. The difference between

- benign and malignant tumours explained with the 4-mutation paradigm for carcinogenesis. *Anticancer Res.* 1993 Jul-Aug;13(4):1179-82.
- 3- Fearon ER. Molecular genetic studies of the adenoma-carcinoma sequence. *Adv Intern Med.* 1994;39:123-47.
- 4- Yokota J, Sugimura T. Multiple steps in carcinogenesis involving alterations of multiple tumor suppressor genes. *FASEB J.* 1993 Jul;7(10):920-5.
- 5- Weinberg RA. How cancer Arises. *Scientific American.* 1996;275:62-6
- 6- Renan MJ: How many mutations are required for Tumorigenesis. Implications for human cancer data. *Mol Carcinog* 1993;7:139-146
- 7- Sarasin A. An overview of the mechanisms of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res.* 2003 Nov;544(2-3):99-106.
- 8- Steen HB. The origin of oncogenic mutations: where is the primary damage? *Carcinogenesis.* 2000 Oct;21(10):1773-6.
- 9- Sidransky D. Molecular biology of head and neck tumors in cancer: principles and practice of Oncology, Fifth Edition, edited by Vincent T DeVita, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg. Lippincott. Publishers Philadelphia 1997, Chapter 29, Section 1.
- 10- Sanz L, García-Marco JA, Casanova B, de La Fuente MT, García-Gila M, García-Pardo A, Silva A. Bcl-2 family gene modulation during spontaneous apoptosis of B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Mar 12;315(3):562-7.
- 11- Katsumata K, Sumi T, Tomioka H, Aoki T, Koyanagi Y. Induction of apoptosis by p53, bax, bcl-2, and p21 expressed in colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2003 Dec;8(6):352-6.
- 12- Pearson PL, Van der Luijt RB. The genetic analysis of cancer. *J Intern Med.* 1998 Jun;243(6):413-7.
- 13- Devereux TR, Risinger JI, Barrett JC. Mutations and altered expression of the human cancer genes: what they tell us about causes. *IARC Sci Publ.* 1999;(146):19-42.
- 14- Murakami Y, Sekiya T. Accumulation of genetic alterations and their significance in each primary human cancer and cell line. *Mutat Res.* 1998 May 25;400(1-2):421-37.
- 15- Sen S. Aneuploidy and cancer. *Curr Opin Oncol.* 2000 Jan;12(1):82-8.
- 16- Tredaniel J, Zalcmán G, Douriez E. Genes and enzymes involved in the metabolism of carcinogens. *Bull Cancer.* 1995;82 Suppl 2:77s-84s.
- 17- Grander D. How do mutated oncogenes and tumor suppressor genes cause cancer? *Med Oncol.* 1998 Apr;15(1):20-6.
- 18- Bos JL. Ras oncogene in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989; 49:4682-89.
- 19- Croce CM, Erikson J, Tsujimoto Y, Nowell PC. Molecular basis of human B and T cell neoplasia. *Adv Viral Oncol* 1987;7:35-50.
- 20- Lugo T, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990; 247:1079-82.
- 21- Cleary ML, Smith SD, Sklar J. Cloning and structural analysis of c-DNAs for bcl-2 and a hybrid bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t(14;18) translocation. *Cell* 1986; 47:19-28.
- 22- Schwab M. Oncogene amplification in solid tumors. *Semin Cancer Biol.* 1999 Aug;9(4):319-25.
- 23- Brison O. Gene amplification and tumor progression *BBA* 1993; 1155:25-41.
- 24- Rikimaru K, Tadokoro K, Yamamoto T, et al. Gene amplification and overexpression of epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1992;14:8.
- 25- Crook T, Wrede D, Tidy JA et al. Clonal p53 mutation in primary cervical cancer: association with human papilloma virus negative tumours. *Lancet* 1992; 339:1070-73
- 26- Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter Pylori*. *Lancet* 1993;342:575-77.
- 27- Sherr CJ. Principles of tumour suppression. *Cell.* 2004 Jan 23;116(2):235-46.
- 28- Weichselbaum RR, Beckett M, Diamond A. Some retinoblastomas, osteosarcomas and soft tissue sarcomas may share a common aetiology. *PNAS* 1988;85:2106-09.
- 29- Smith KJ, Johnson KA, B, Bryan TM, et al. The APC gene product in normal and tumor cells. *PNAS* 1993;90:2846-2850.
- 30- Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary non polyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-38.
- 31- Malkin D, Li PF, Strong LC, Fraumeni JF, et al. Germ like p53 mutation in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Nature* 1990;250:1233-38.
- 32- Nelkin BD, Baylin SB. Ret oncogene responsible for MEN2a. *Current Biology* 1993;3:477-490.
- 33- Miki Y, Swensen J, Shattuck E, et al. Isolation of BRCA-1, the 17q linked breast cancer and ovarian susceptibility gene. *Science* 1994;265:181-86.
- 34- Hastie ND. Wilms tumour gene and function. *Curr Op Genet Dev* 1993; 3:408-13.
- 35- Richard S, Chauveau D, Beigelman C, Gaudric A, Olschwang S, van Effenterre R, Resche F. La maladie de von Hippel Lindau: aspects actuels. *Le Concours Medical* 1994;116:1537-1542.
- 36- Oren M. Decision making by p53: life, death and cancer. *Cell Death Differ.* 2003 Apr;10(4):431-42.
- 37- Chung YC, Mukhopadhyay T, Kim J, et al. Discordant p53 gene mutations in primary head and neck cancers and corresponding second primary cancers of upper aerodigestive tract. *Cancer Res.* 1993;53:1676-83.
- 38- Milner J, Medcalf A. Cotranslation of activated mutant p53 with wild type, drives the wild type p53 protein into the mutant conformation. *Cell* 1991; 65:765-74.
- 39- Momand J, Zambetti GP, Olson DC, et al. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53 mediated transactivation. *Cell* 1992;69:1237-45.
- 40- Arango Prado MC, et al. Oncogenes and antioncogenes in the development of HPV associated tumours. *Clin Dermatol.* 1997 Mar-Apr;15(2):207-15.
- 41- Rothenberg ME, Jan YN. Salvador: the persistence of proliferation. *Cancer Cell.* 2002 Sep;2(3):171-3.
- 42- Wyllie AH, Kerr JFR, Curri AR. Cell death the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980;68:251
- 43- Arango Prado MC, et al. La apoptosis: sus características y su papel en la transformación maligna de la célula. *Rev Cub Oncol* 1997;13(2):126-134
- 44- Dlamini Z, Mbata Z, Zungu M. Genealogy, expression, and molecular mechanisms in apoptosis. *Pharmacol Ther.* 2004 Jan;101(1):1-15.
- 45- Croker B, Hart A. Cancer and programmed cell death. *Genome Biol.* 2003;4(5):318.
- 46- Schultz DR, Harrington WJ Jr. Apoptosis. programmed cell death at a molecular level. *Semin Arthritis Rheum.* 2003 Jun;32(6):345-69.
- 47- Gastman BR. Apoptosis and its clinical impact. *Head Neck.* 2001 May;23(5):409-25.
- 48- Osborne BA, Schwrtz LM. Essential genes that regulate apoptosis. *Trends In Cell Biol* 1994;4394-99
- 49- Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 257: 1445,1995
- 50- Cappello F, Bellafiore M, Palma A, Bucchieri F. Defective apoptosis and tumorigenesis: role of p53 mutation and Fas/FasL system dysregulation. *Eur J Biochem.* 2002;263(3):199-208.
- 51- Kho PS, Wang Z, Zhuang L, Li Y, Chew JL, Ng HH, Liu ET, Yu Q. P53-regulated transcriptional program associated with genotoxic stress-induced apoptosis. *J Biol Chem.* 2004 May 14;279(20):21183-92.
- 52- Hollstein M, Sidranski D, Vogelstein B, Harris C. P53 mutations in human cancer. *Science* 1991;253:4953
- 53- Altieri DC. *Survivin* in apoptosis control and cell cycle regulation in cancer. *Prog Cell Cycle Res.* 2003;5:447-52
- 54- Wyllie AH. *E2F1* selects tumour cells for both life and death. *J Pathol.* 2002 Oct; 198(2):139-41.
- 55- Popescu NC. Comprehensive genetic analysis of cancer cells. *J Cell Mol Med* 2000;4(3):151-163.
- 56- Zhao JJ, Roberts TM, Hahn WC. Functional genetics and experimental models of human cancer. *Trends Mol Med.* 2004 Jul;10(7):344-50.
- 57- Soehnge H, Ouhit A, Ananthaswamy ON. Mechanisms of induction of skin cancer by UV radiation. *Front Biosci.* 1997 Nov 1; 2:D538-51.
- 58- Ishikawa T, Zhang SS, Qin X, Takahashi Y, Oda H, Nakatsuru Y, Ide F. DNA repair and cancer: lessons from mutant mouse models. *Cancer Sci.* 2004 Feb; 95(2):112-7.
- 59- Magnaldo T. Xeroderma pigmentosum: from genetics to hopes and realities of cutaneous gene therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2004 Feb;4(2):169-79.
- 60- Baccarelli A, Calista D, Minghetti P, Marinelli B, Albetti B, Tseng T, Hedayati M, Grossman L, Landi G, Struewing JP, Landi MT. *XPD* gene polymorphism and host characteristics in the association with cutaneous malignant melanoma risk. *Br J Cancer.* 2004 Jan 26; 90(2):497-502.
- 61- Plaschke J, Kruger S, Dietmaier W, Gebert J, Sutter C, Mangold E, Pagenstecher C, Holinski-Feder E, Schulmann K, Moslein G, Ruschoff J, Engel C, Evans G, Schackert HK; German HNPCC Consortium. Eight novel *MSH6* germline mutations in patients with familial and nonfamilial colorectal cancer selected by loss of protein expression in tumor tissue. *Hum Mutat.* 2004 Mar;23(3):285.
- 62- Wang Z. DNA damage-induced mutagenesis: a novel target for cancer prevention. *Mol Interv.* 2001 Dec;1(5):269-81.

Quimioterapia y nuevos fármacos en el carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas

Chemotherapy and new drugs of advanced non-small cell lung cancer

Emilio Esteban, Noemí Villanueva, Yolanda Fernández, María Luque, Paula Jiménez y Ángel Jiménez Lacave

Servicio de Oncología Médica. Hospital Central de Asturias. Oviedo, España

Resumen

Durante el último decenio hubo pesimismo acerca del papel que desempeña la quimioterapia en el tratamiento del carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Los metanálisis y estudios comparativos han demostrado que las combinaciones de cisplatino mejoran la supervivencia, calidad de vida y síntomas de los pacientes que padecen esta enfermedad. Agentes como los taxanos (paclitaxel o docetaxel), gemcitabina y vinorelbina han demostrado, como monoquimioterapia, que mejoran la supervivencia y calidad de vida con respecto a un mejor cuidado de apoyo. En estudios comparativos, asociaciones de cada uno de ellos con cisplatino mejoran la supervivencia de los pacientes con respecto al cisplatino solo o asociado a etopósido o vindesina. A finales de los noventa, una nueva línea de investigación ha propuesto asociaciones con agentes de tercera generación sin platino con el objetivo de asegurar eficacia, pero reduciendo la toxicidad. Varios estudios fase III parecen confirmar estas expectativas, en especial las combinaciones de gemcitabina con docetaxel o vinorelbina. Por tanto, la quimioterapia disponible para tratar esta patología no sólo prolonga la supervivencia global, sino también la calidad de vida, de forma similar a lo conseguido en otros tumores sólidos.

Palabras clave. Quimioterapia, carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas

Summary

In the past decade, there has been considerable pessimism over the role of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Nevertheless, statistical tool such as metanalysis and randomized trials showed that cisplatin-based chemotherapy improved patient survival, quality of live and relieved symptoms in the majority of affected patients. New agents, including two taxanes (docetaxel, paclitaxel), gemcitabine and vinorelbine, were shown to produce improvement in survival and quality of life with respect to the best supportive care. In randomized trials, combinations of each agent with cisplatin improved the survival of advanced-stage patients compared with cisplatin alone or in combination with etoposide or vindesin. Since the end of the last decade, a new line of research has been directed towards the development of combinations among third generation agents doing without platinum with the aim of ensuring therapeutic efficacy but reducing toxicities. Different phase III trials have been carried out and seem to confirm these expectations, especially with combinations of gemcitabine with docetaxel or vinorelbine. Thus, currently available chemotherapy given to NSCLC patients can improve not only survival to a similar extent as those with other solid tumours, but also the quality of life of the mentioned patients.

Key words. Chemotherapy, advanced non-small cell lung cancer

Introducción

El papel que desempeña la quimioterapia en el tratamiento de pacientes diagnosticados con carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), ha sido muy comentado hasta hace poco tiempo. El discreto impacto benéfico que ejerce sobre los pacientes que padecen la patología ha sido demostrado mediante la utilización, a mediados de los años noventa, de una herramienta estadística como el metanálisis.¹ Con ella, se ha podido confirmar un aumento en la supervivencia, aunque no mayor a dos meses, con la incorporación

de cisplatino al haber sido comparado con el mejor cuidado de apoyo. Este argumento fue la base para que la Sociedad Americana de Oncología en 1997 recomendara tratar a los pacientes diagnosticados con CPCNP en estadio avanzado con esquemas o combinaciones de platino.² A pesar de ello, la discreta mejoría en la supervivencia que la quimioterapia ofrece ha motivado que otros parámetros, como la calidad de vida y el beneficio clínico global, hayan adquirido importancia en el análisis terapéutico que se ofrece. Algunos estudios han demostrado que los esquemas con cisplatino mejoran la calidad de vida cuando se compara con el mejor tratamiento de apoyo.³ El número elevado de reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia y en especial con ese agente, continúan siendo tema de preocupación. Las reacciones in-

Correspondencia: Emilio Esteban-González, MD, Servicio de Oncología Médica, Hospital Central de Asturias, Julián Clavería s/n, 33006 Oviedo, España. E-mail: eesteban@seom.org. Tel: (+34) 985106121; Fax: (+34) 985234498

Cuadro 1. Agentes nuevos en el CPNM. Primera línea para el tratamiento

	Vinorelbina Gríde Ili JNCI 99		Gemcitabina Anderson BJC 00		Paclitaxel Ranson JNCI 00		Docetaxel Roszkowski Lung Cancer 99	
	Q	BSC	Q	BSC	Q	BSC	Q	BSC
Pacientes	162		300		157		207	
PS	24%		30%		17%		21%	
Respuestas	20%		17%		16%		20%	
1-año superv	32%	14%	25%	23%	31%	28%	25%	16%
MS (meses)	7	5,3	6,1	6,4	6,8	4,8	6	4,6

PS: Estado general; Q: Quimioterapia; BSC: mejor cuidado de soporte
MS: Mediana supervivencia

deseables incluyen emesis, toxicidad renal, neurológica, auditiva, vascular, fatiga y astenia, que pueden sufrir en mayor o menor grado casi todos los pacientes. La toxicidad resulta preocupante para quienes tienen una situación afectada o comorbilidad asociada, lo cual obliga a contraindicar la aplicación de quimioterapia.

Nuevos agentes y combinaciones de platino

Entre los nuevos agentes citotóxicos (denominados de tercera generación) desarrollados en el decenio anterior y utilizados para el tratamiento del CPCNP, los taxanos (docetaxel y paclitaxel), nuevos alcaloides de la vinca (vinorelbina) o antimetabolitos (gemcitabina) destacan al ser utilizados como monoquimioterapia, no sólo por la actividad demostrada contra este tumor, sino por la mejoría conseguida tanto en la calidad de vida como en la supervivencia de los pacientes con respecto al mejor cuidado de apoyo (véase cuadro 1).⁴⁻⁷ Por otra parte, gemcitabina, vinorelbina y docetaxel han demostrado su ventaja al asociarse con cisplatino y ser comparados con el mismo fármaco utilizado como agente único, con mínima toxicidad.⁸⁻¹⁰ Existen trabajos que comparan combinaciones de cisplatino con cada uno de esos agentes con respecto a esquemas de cisplatino asociado a vindesina o etopósido (VP-16) o mitomicina, que hasta entonces eran considerados estándar (esquemas de segunda generación)¹¹⁻¹⁵ (véase cuadro 2). Los estudios coincidieron en una mejoría significativa a favor de las combinaciones con cisplatino de tercera generación, no sólo en variables como el porcentaje de respuesta, tiempo a la progresión y supervivencia¹¹⁻¹⁵ sino también en parámetros de beneficio clínico,¹⁵ con lo que se establecen nuevos estándares para el tratamiento para los pacientes con CPCNP avanzado.

Durante los últimos años del decenio pasado y principios del actual, la investigación clínica ha comparado las distintas asociaciones de platino de tercera generación mediante amplios estudios cooperativos internacionales¹⁶⁻²⁰ (véase cuadro 3).

Las combinaciones de dos fármacos como cisplatino/gemcitabina, cisplatino/vinorelbina, cisplatino/docetaxel, cisplatino/paclitaxel o carboplatino/paclitaxel se han convertido en una opción para tratamiento adecuado, ya que todas son capaces de inducir 30-40% de respuestas objetivas, alcanzar una mediana de tiempo a la progresión de entre

Cuadro 2. Estudios comparativos con esquemas de segunda generación

Autor	RG (%)	Tiempo a progresión	MS (meses)	1 año (2) superv (%)
Goustaue Roussy				
Vinorelbina	14		8	25
Vinorelbina/Cisplatino	30*		9,5*	35*
Vindesina/Cisplatino	19		8	20
ECOG				
Etoposido/Cisplatino	12		8	31
Paclitaxel/Cisplatino/CSF	32		10	40
Paclitaxel/Cisplatino	27*		10*	37*
Cardenal				
Etoposido/Cisplatino	22	4,3	7,2	
Gemcitabina/Cisplatino	40*	6,9*	8,7	
Brithist Thoracic Oncology Group				
MIC/MVP	33			37 (9)
Docetaxel/Carboplatino	33			32 (12)
Kubota				
Vindesina/Cisplatino	21		9,6	41 (12)
Docetaxel/Cisplatino	37*		11,4*	47 (24*)

RG: Respuestas globales; MS: Mediana de supervivencia

cuatro a cinco meses y supervivencia de ocho a 11 meses, así como un porcentaje de pacientes vivos al año del 30-40%, sin diferencias significativas, a excepción de las que se atribuyen a las características distintas de los pacientes incluidos en cada uno de los estudios, tales como el estado general o estadio de la enfermedad. Sin embargo, algunos trabajos pudieron confirmar ventajas significativas en la valoración de parámetros de calidad de vida y beneficio clínico a favor tanto de la combinación de cisplatino/docetaxel con respecto a cisplatino/vinorelbina¹⁹ como de carboplatino/paclitaxel con respecto a cisplatino/vinorelbina.¹⁸ Esta última ventaja de la combinación de carboplatino/paclitaxel no fue confirmada; sin embargo, en otro estudio comparativo al utilizar encuestas de calidad de vida tipo FACT-L, no se reflejaron diferencias entre ambos esquemas.²⁰ Además, existen datos a

partir de dos trabajos comparativos^{19, 21} y metanálisis²² que confirman una supervivencia inferior (un mes de desventaja) para los pacientes tratados con asociaciones de tercera generación que incluyen el carboplatino (tanto con paclitaxel o docetaxel) con respecto a los que recibieron cisplatino. Asimismo, gracias a otros ensayos con asignación aleatoria, se ha demostrado que con la asociación de más de un fármaco de tercera generación al platino (combinaciones de tres medicamentos = tripletes) no se consigue mejorar los resultados terapéuticos sino incrementar la toxicidad ocasionada a los pacientes.^{23,24} Para disminuir la toxicidad acumulativa ocasionada por la quimioterapia, otros estudios sugieren que el beneficio terapéutico no mejora por continuar administrando tratamiento más allá de los cuatro ciclos iniciales.^{25, 26, 27}

Cuadro 3. Estudios comparativos entre combinaciones de tercera generación con platino

Estudio	RG (%)	TTP (meses)	Supervivencia (mediana, meses)	1 año superv (%)
Schiller (ECOG-1594)				
Gemcitabina/Cisplatino/4s	21	4,5*	8	36
Paclitaxel/Cisplatino	21,3	3,5	7,8	31
Paclitaxel/Carboplatino	15,3	3,3	8	34
Docetaxel/Cisplatino	17,3	3,6	7,4	31
Scagliotti (ILCP)				
Gemcitabina/Cisplatino/3s	30,2	5,3	9,8	37
Vinorelbina/Cisplatino	30,3	4,6	9,5	37
Paclitaxel/Carboplatino	31,8	5,5	9,9	43
TAX 326				
Docetaxel/Cisplatino	32*	5,5	11,3*	46*
Docetaxel/Carboplatino	24	5	9,4	38
Vinorelbina/Cisplatino	25	5,7	10	41
SWOG -9509				
Paclitaxel/Carboplatino	25		8,1	38
Vinorelbina/Cisplatino	28		8,6	36

RG: Respuestas globales; TTP: Tiempo a la progresión

Nuevas combinaciones de tercera generación sin platino

A pesar de los esfuerzos por disminuir la toxicidad y mantener o mejorar la calidad de vida de los pacientes, todas las combinaciones de tercera generación con platino, incluyendo sus modificaciones, tienen un porcentaje de reacciones tóxicas o adversas preocupante. Por ello, una nueva opción en la investigación se ha dirigido al desarrollo de otros esquemas mediante la asociación entre sí de los agentes nuevos que prescinden del platino con la intención de disminuir más la toxicidad y mejorar la calidad de vida, a la vez que se asegura el umbral terapéutico ya conocido.

En ese sentido, combinaciones entre gemcitabina y vinorelbina^{28,29,30} o gemcitabina y taxanos (docetaxel o paclitaxel),^{31,32} han sido desarrolladas en diversos ensayos clí-

nicos fase I/II con resultados terapéuticos esperanzadores y perfiles de toxicidad aceptables, incluso en pacientes con una situación física no óptima. La mayoría de los trabajos han sugerido que se pueden obtener resultados terapéuticos parecidos a los descritos con los mismos agentes asociados al platino. Desde entonces y hasta ahora se han desarrollado ensayos fase III que parecen confirmar dichas expectativas. Sin entrar en detalle sobre su diseño y el número de pacientes incluidos en cada uno de ellos, existen trabajos publicados que aseguran una eficacia similar con menor toxicidad mediante la combinación de gemcitabina y docetaxel comparada con la combinación de cisplatino y docetaxel.³³ Otros no han observado desventajas significativas en supervivencia cuando la misma combinación de gemcitabina y docetaxel fue comparada bien con cisplatino y vinorelbina,^{34, 35} o carboplatino y docetaxel³⁶ (véase cuadro 4). Por otra parte, la asociación de gemcitabina y paclitaxel ofrece resultados similares de eficacia y toxicidad en relación con la combinación de carboplatino y paclitaxel,³⁷ aunque con tendencia a peores resultados cuando se compara con la combinación de cisplatino con paclitaxel o gemcitabina.¹⁷

Cuadro 4. Estudios comparativos de tercera generación sin platino (docetaxel/gemcitabina)

Estudio	1er Objetivo	RG (%)	TTP (meses)	Supervivencia Global	1er año
Georgoulis					
Docetaxel/Cisplatino	R.G	N.S	34	8	10 42
Docetaxel/Gemcitabina	T.T.P	N.S	32	9	9.5 39
?GSF					
Kakolyris					
Vinorelbina/Cisplatino	Eficacia	N.S	36	8,5	11,5
Docetaxel/Gemcitabina + CSF			29	8	9
Pujol					
Vinorelbina/Cisplatino	T.T.P	N.S			9,8 43
Docetaxel/Gemcitabina					11 47
Rigas (DO 112)					
Docetaxel/Carbo	S.G	N.S		5	8 45
Docetaxel/Gemcitabina				5	8 42

RG: Respuestas globales; TTP: Tiempo a la progresión; SG: Supervivencia global; C. Vida: Calidad de vida; NS: No significativo

La asociación de gemcitabina y vinorelbina es uno de los esquemas más investigado gracias a su forma sencilla de administración y número escaso de reacciones adversas. Dos estudios publicados hacen referencia a la combinación y la comparan con dobles de cisplatino con gemcitabina o vinorelbina³⁸ y a tripletes con cisplatino/gemcitabina/vinorelbina.²⁴ En todos, aunque las combinaciones de cisplatino consiguieron un mayor número de respuestas objetivas no demostraron tener una mejor supervivencia con respecto al esquema de gemcitabina/vinorelbina. Otros

trabajos han hecho la misma comparación y coinciden en que no hay ventajas con la inclusión del cisplatino^{39,40} (véase cuadro 5).

Cuadro 5. Estudios comparativos de tercera generación sin platino (gemcitabina/vinorelbina)

Estudio	1er Objetivo	RG (%)	TTP (meses)	Supervivencia Global 1er año	
Alberola (GECF)					
Gem/Cisplatino/3s	S.G N.S	42	6,3	9,3	38
Gem/Vinorelbina/Cisp		41	5,5	8,1	34
Gem/Vinorelbina-/Ifos		27*	6,7	8,2	33
Gridelli (GEMVIN)					
Cisp+Gem o Vinorelbina	C. vida N.S	30	5,7	9,6	37
Gem/Vinorelbina		25	4,2*	8	31
Leack					
Gem/Vinorelbina/Cisp	S.G N.S	29	N.S	9	33
Gem/Vinorelbina		13*		8	27
GON					
Gem/Vinorelbina/Cisp	T.T.P N.S	46	5,8	10	28
Gem/Vinorelbina		37	5	9	26

RG: Respuestas globales; TTP: Tiempo a la progresión; SG: Supervivencia global; C. Vida: Calidad de vida; NS: No significativo

En conjunto, la mayoría de las combinaciones de tercera generación sin platino antes mencionadas describen actividad próxima al 30%, mediana de tiempo a la progresión y supervivencia de cinco y nueve meses, respectivamente, así como un porcentaje de pacientes vivos al año cercano al 30%. Los resultados terapéuticos parecen más claros tanto con el esquema de gemcitabina y docetaxel,³³⁻³⁶ o de gemcitabina y vinorelbina,^{24,38-40} sin diferencias en la combinación de cisplatino, aunque con menor toxicidad hematológica y no hematológica. Algunos trabajos han incluido entre sus parámetros o variables la calidad de vida, el beneficio clínico de los pacientes o ambos. En ese sentido, un estudio hecho por italianos y canadienses comparó la combinación de gemcitabina y vinorelbina con respecto a cisplatino asociado a cualquiera de ellos y demostró ventaja al ocasionar menos emesis, pérdida de apetito y alopecia con la asociación sin cisplatino.³⁸ De forma adicional, se ha dado a conocer el resultado de un metanálisis de estudios comparativos realizados entre combinaciones que incluyen o no platino. En el mismo, se concluye que aunque la incorporación del platino mejora el porcentaje de respuestas, no existen diferencias en el promedio de supervivencia cuando la comparación se realiza con combinaciones de fármacos de tercera generación que no incluyen platino.⁴¹

Para los profesionales que no consideran necesaria la utilización de combinaciones de platino, el siguiente paso en la investigación clínica se dirige a la comparación de las distintas combinaciones de tercera generación sin platino; para ello, existen estudios con resultados preliminares que orientan a pensar en una posición destacada de las asociaciones

de gemcitabina tanto con docetaxel como con vinorelbina.⁴² Para los especialistas que aún no están convencidos de poder prescindir de las combinaciones de platino, los estudios fármaco-genómicos en marcha ayudarán a confirmar si existe algún grupo de pacientes que por sus características tumorales genéticas pueden beneficiarse del cisplatino u otras combinaciones o moléculas en especial.

Opciones terapéuticas en pacientes tratados con anterioridad

Dado que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de CPCNP avanzado y tratados con quimioterapia en primera línea para el tratamiento progresan igual, un porcentaje elevado puede tener una segunda opción o línea para el tratamiento. En este grupo de pacientes que cuentan con un aceptable estado general, docetaxel ha demostrado en estudios comparativos mejorar no sólo la supervivencia sino también la calidad de vida al ser comparado con el mejor cuidado de apoyo y a otros fármacos como la ifosfamida o vinorelbina,⁴⁴ siempre que se utilice una dosis de docetaxel no superior a los 75 mg/m². Desde hace poco tiempo se amplían las posibilidades terapéuticas en este grupo de pacientes, con base en un estudio comparativo ya publicado que ha demostrado eficacia similar de pemetrexel con respecto a docetaxel⁴⁵ o la ventaja en supervivencia y en la calidad de vida que ofrece el OSI-774 o Erlotinib (Tarceva.), un agente inhibidor del receptor del factor de aumento epidérmico (HER1), al ser comparado con el mejor cuidado de apoyo.⁴⁶ Ese mismo beneficio terapéutico no se ha confirmado ni con el OSI-774 ni con el ZD 1839 o Gefitinif (Iressa .) cuando se utilizan en primera línea para el tratamiento asociados a quimioterapia (estudios TALENT e INTAC).

Conclusiones

La mayoría de los datos revisados son los que ha tomado en cuenta la Sociedad Americana de Oncología para dar a conocer en el año 2004 las guías de actuación en el tratamiento de los pacientes con CPCNP en estadios avanzados. En ellas, se incluye la posibilidad de tratar en primera línea a los pacientes que tienen buen estado general con alguna de las combinaciones de platino de tercera generación con no más de dos medicamentos. Además, ofrecen como alternativa la utilización de combinaciones de tercera generación sin platino para ese mismo tipo de pacientes. De igual modo, se acepta tratar con un agente único como docetaxel a aquellos que han progresado a la primera línea para el tratamiento pero que siguen contando con un estado general adecuado. Entre las mismas recomendaciones se incluye la posibilidad de tratar de inicio, con un agente único de tercera generación, tanto a los pacientes de edad avanzada (70-75 años en adelante) como a aquellos que no cuentan con un estado general adecuado.⁴⁷

Bibliografía

- [Anonymous] Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899-909.
- American Society of Clinical Oncology: clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer: adopted on May 16, 1997. *J Clin Oncol* 1997;15:2996-3018.
- Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi DR, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable

non-small. Cell lung cancer. Effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17:3188-3194.

4. [Anonymous] Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.

5. Anderson H, Cottier B, Nicolson M, Milroy R, Maughan T, Bond M, et al. Phase III study of gemcitabine (Gemzar®) versus best supportive care (BSC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 1997;18(suppl 1):9(abstr 24).

6. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1074-1080.

7. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith A, Saigi E, Aesebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;27:145-157.

8. Worzniak J, Crowley J, Balcerzak P, Weiss R, Spiridonidis H, Baker H, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a southwest oncology group study. *J Clin Oncol*; 1998;16:2459-2465.

9. Sandler AB, Nemunatis J, Denham C, von Pawel J, Carmier Y, Gatzemeier U, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-130.

10. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou M, Papadakis E, Rapti A, Palamidis P, et al. Preliminary analysis of a multicenter phase III trial comparing docetaxel versus docetaxel/cisplatin in patients with inoperable advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:291a.

11. Le Chevalier T, Brisingand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a european multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-367.

12. Cardenal F, López-Cabrero MP, Antón A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-18.

13. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, De Marinis F, Rinaldi M, Gridelli C, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the italian lung cancer project. *J Clin Oncol* 1999;17:3522-3530.

14. Bonomi P, Kin K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623-631.

15. Kubota K, Watanabe K, Cuñito H, Noda K, Iccinose Y, Katakami N, et al. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV Non-small-cell-lung cancer: the japanese taxotere lung cancer study group. *J Clin Oncol* 2004;22:254-261.

16. Schiller H, Harrington D, Belani C, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.

17. Smit E, van Meerbeeck J, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, et al. A phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21:3909-3917.

18. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinó L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285-4291.

19. Fossella F, Pereira JR, von Pawl J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-3024.

20. Kelly K, Crowley J, Bunn P, Presant A, Grevstad P, Moynour CM, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-3218.

21. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, et al. Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002;13:1539-1549.

22. Zoiwalla NJ, Radtopoulos H, Gralla RJ. Are cisplatin and carboplatin equivalent in the treatment of non-small-cell lung carcinoma?. Results of a comprehensive review of randomized studies in over 2 300 patients. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2004;23:7068.

23. Comella P, Frasci G, Panza N, Manzione L, De Cataldis G, Cioffi R, et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in non-small-cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:1451-1457.

24. Alberola V, Camps C, Provencio M, Isla D, Rosell R, Vadell C, et al. The spanish lung cancer group. Cisplatin/gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus non-platinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer:

a spanish lung cancer group phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:3207-3213.

25. Smith I, O'Brien ER, Talbot C, Nicolson C, Mansi JL, Hickish F, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001;19:1336-1343.

26. Depierre A, Quoix E, Mercier M, Breton JL, Moro-Sibilot D, Debieveur D, et al. Chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized study of vinorelbine versus observation in patients responding to induction therapy (French cooperative oncology group). *Pro Am Soc Clin Oncol* 2001 20;309a.

27. Socinski A, Schell M, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1335-1343.

28. Gridelli C, Frontini L, Perrone F, Gallo G, Gulisano M, Cigolari S, et al. Gemcitabine plus vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study of three different dose. *Br J Cancer* 2000;83:707-714.

29. Laack E, Mende T, Benk J, Chemaissani A, Scholtze J, Lorenz C, et al. Gemcitabine and vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced non small cell lung cancer: a phase II trial. *Eur J Cancer* 2001;37:583-590.

30. EE, Fra J, Corral N, Valle M, Carrasco J, Sala M, et al. Phase I/II study of gemcitabine plus vinorelbine in non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2002;20:73-82.

31. Giaccone G, Smit EF, van Meerbeeck JP, Splinter T, Golding RP, Pinedo HM, et al. A phase I/II study of gemcitabine and paclitaxel in advanced non-small cell cancer patients. *Ann Oncol* 2000;11:109-112.

32. Rebattu P, Quantin X, Ardiet C, Morere JF, Azarian M, Lebeau MP, et al. Dose-finding, pharmacokinetic and phase II study of docetaxel in combination with gemcitabine in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;33 (2-3):277-287.

33. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiafaki X, Rapti A, Veslemes M, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2001;357:1478-1484.

34. kakolyris S, Tsiafaki X, Agelidou A, Arapis J, Boukovinas J, Samaras N, et al. Preliminary results of a multicenter randomized phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2002;21:296a.

35. Pujol JL, Breton JL, Riviere A, Rebattu P, Depierre A, Quantin X, et al. Gemcitabine-docetaxel versus vinorelbine-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. A phase III study. *Lung Cancer* 2003; Volume 41,(2),0-222.

36. Rigas JR, Carey M, Cole B, Evans A, Page R, Yunus F, et al. Multicenter web-based phase III study to test the survival equivalence of non-platinum based vs platinum therapy for advanced non-small cell lung cancer: the dartmouth NPB chemotherapy trial (D0112). *Pro Am Soc Clin Oncol* 2004;23;7071.

37. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: A phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3578-3585.

38. Gridelli C, Gallo C, Shepherd F, Illiano A, Piantadosi F, Robbiati F, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3025-3034.

39. Laack E, Dierlamm T, Dickgreber N, Müller T, Knuth E, Lorenz C, et al. Randomized phase III study of gemcitabine + vinorelbine (GV) versus gemcitabine + vinorelbine + cisplatin (GVP) in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2002;13(suppl 5):28 (abstr 4690)

40. Esteban E, Fra J, Vieitez JM, Palacio I, De Sande JL, Fernández JL, et al. First line treatment with gemcitabine and vinorelbine versus cisplatin, gemcitabine and vinorelbine in advanced non small cell lung cancer. Preliminary results of a randomized study of the GON. *Lung Cancer*; 2003,41(2):(10-233)

41. D'Addario G, Pintilie M, Cerny M, Feld R, Leigh N, Shepherd F, et al. *Lung Cancer* 2003;41(2):S29 (O-91)

42. Greco A, Gray J, Thompson D, Burris H, Erland J, Barton J, et al. Prospective Randomized study of four novel chemotherapy regimens in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer* 2002,95(6):1279-85

43. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2095-2103

44. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale R, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2354-2362

45. Nasser H, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of Pemetrexed versus Docetaxel in patients with Non-Small Cell Lung Cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9):1589-1597

46. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu TE, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert et al. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2004,23;7022.

47. Pfister D, Johnson D, Azzoli C, Sause W, Smith T, Baker S, et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22(2):330-353.