

ARCHIVOS ANDALUCES DE CANCEROLOGIA

**III Epoca, Número 3
Mayo 2.000**

DIRECTOR

Dr. D. Antonio Duque Amusco

REDACTOR JEFE

Dr. D. Juan José Bretón García

EQUIPO DE REDACCIÓN

Dr. D. J. Luis García Puche
Dr. D. E. Murillo Capitán
Dr. D. J.A. Virizuela Echaburu

SECRETARIO

Dr. D. Pedro Pastor Gaitán

CONSEJO EDITORIAL

Dr. D. E. Alba Conejo
Dr. D. J. Amérigo Navarro
Dr. D. E. Aranda Aguilar
Dr. D. J. Belón Carrión
Dra. D^a E. Blanco Campanario
Dr. D. M. Codes M. de Villena
Dr. D. L. Errazquin Sáenz de Tejada
Dr. D. R. González Cámpora

Dr. D. C. Iturrate Vázquez
Dr. D. A. Martínez Sahuquillo
Dr. D. A. Matilla Vicente
Dr. D. J. A. Moreno Nogueira
Dr. D. V. Pedraza Muriel
Dr. D. A. Rodríguez-Antúnez
Dr. D. E. Stiefel Barba
Dr. D. M. Vidarte Zabala

SUMARIO:

EDITORIAL: ORGANIZACIÓN DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS.

Jose L. García Puche

ORIGINALES:

CONOCIMIENTO FISIOPATOLÓGICO Y PRÁCTICA CLÍNICA. A PROPÓSITO DE UN CASO: QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS EN CÁNCER DE MAMA.

Emilio Alba Conejo y José Expósito Hernández

MARCADORES MOLECULARES DE RESISTENCIA A LA QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA.

Agusti Barnadas, Daniel Escuin, Carme Plasencia

PREGUNTAS Y RESPUESTAS ACERCA DE LOS GENES DE SUSCEPTIBILIDAD BRCA: REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Albero Tamarit A, De la Cruz Merino L, Sánchez Escribano R, González Jiménez E, Rodríguez Mowbray JR, Rodríguez García JM, Gordón Santiago MM, Duque Amusco A, Murillo Capitán E, Codes Manuel de Villena M, Barros Pérez MM, Portillo Santos M.

EL PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA EN ANDALUCÍA. INFORME PRELIMINAR.

Carmen Escalera de Andrés. Arantxa Irastorza Aldasoro. Rafael Pereiro Hernández.

CASOS CLÍNICOS:

CONDROSARCOMA DESDIFERENCIADO: CORRELACIÓN RADIOPATOLÓGICA..

Blanco Eguren G, Bernal Ruíz A.I, Villar Pastor C.M, García de la Oliva, T.

CÁNCER DE LABIO: DISEMINACIÓN HACIA BASE DE CRÁNEO

Jose Luis Monroy Antón. Miguel Soler Tortosa. Milagros López Muñoz

ZONA DE [EXPLOR@CIÓN](#), NOTICIAS DE LA SAC Y VARIOS

DE INTERÉS.....

NOVEDADES, CORREO DEL LECTOR

Editorial

LOS CUIDADOS PALIATIVOS. UN NUEVO RETO EN LA ONCOLOGÍA

Jose L. García Puche

El progreso económico, cultural y tecnológico en las sociedades desarrolladas es el factor fundamental en la profunda transformación que en ellas se ha producido, conduciendo entre otros hechos al envejecimiento general de la población.

El cambio en la pirámide de edad, el evidente progreso de la Medicina y sobre todo, la posibilidad de acceso global a los Servicios Nacionales de Salud, genera un cambio extraordinario en la patología de estas sociedades, de manera que son las enfermedades crónicas en edad avanzada de la vida (entre las que destaca el cáncer) las causas más importantes de la mortalidad, así como los procesos que consumen la mayor parte de los recursos que estas sociedades asignan a los cuidados médicos.

En las patologías crónicas, graves y frecuentes, las intervenciones médicas se pueden ejercer sobre el plano de la prevención (primaria o secundaria), o bien en la fase clínica: el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y finalmente en la atención del enfermo en situación irreversible. En el cáncer estas fases están muy bien delimitadas y somos conscientes de la paradoja que significa que a la prevención y paliación (intervenciones altamente rentables) se dedica una fracción ridícula de la gran cantidad de recursos que se consumen a causa del cáncer. La atención al paciente con la enfermedad en etapa clínica es una acción costosa y de eficacia moderada. Aún hoy son mayoría los pacientes afectados de cáncer cuya enfermedad no es controlada con las terapéuticas más eficaces, basadas en pruebas científicas. Un grado de control de la enfermedad en torno al 40%, es una tasa de curación que cualquier profesional desearía como un buen resultado de su práctica clínica.

La situación de irreversibilidad de los pacientes con cáncer, definida como ausencia de posibilidades razonables de modificación de la evolución de la enfermedad con tratamientos anticancerosos, es, por desgracia, mayoritaria entre estos enfermos, a pesar de los innegables avances de la Oncología. Además de esta consideración, debe tenerse en cuenta que la mayor parte de los enfermos en esta fase pasan por una etapa relativamente prolongada, altamente sintomática y demandante de medidas de atención continuas y cambiantes.

Todo esto ha conducido a que en algunos países de nuestro ámbito se hayan planteado el problema de manera racional. Afrontarlo ha significado definir la enfermedad incurable y sus etapas, así como los objetivos de los cuidados y tratamientos en esta fase (medidas para control de síntomas cuyo objetivo primario no es modificar la supervivencia, sino la **calidad de vida**).

Intentar resolverlo ha significado la creación de estructuras asistenciales basadas en los principios de la **Medicina Paliativa (MP)**, diseñando modelos de intervención radicalmente distintos en objetivos terapéuticos, respecto a los principios de la **Medicina "curativa"**, que convencionalmente se enseña en la Licenciatura de Medicina.

En paralelo, se ha debido "reeducar" a los profesionales que atienden a estos pacientes, así como fomentar los esfuerzos tendentes al desarrollo de programas de investigación en **Cuidados Paliativos (CP)** para medir e incrementar la eficiencia de los diseños basados en los principios de la Medicina Paliativa

Aceptada la existencia del problema, su magnitud y asumida la necesidad de afrontarlo, se han desarrollado dos modelos de atención a pacientes afectados de cáncer en etapa incurable:

a) Por parte de algunos países anglosajones (inicialmente en UK) se desarrolló una Institución, el **Hospice**, como lugar de atención de estos pacientes. El Hospice es un centro en el que los pacientes (internos o en régimen de Hospital de Día) son atendidos por personal auxiliar, con ayuda puntual de enfermería o de facultativos. Se suele apoyar en la asistencia que prestan con carácter voluntario, ciudadanos que pertenecen a ONGs que guardan vinculación en sus objetivos con el cáncer.

La asistencia se presta secuencialmente, después de que la Medicina “curativa” que ha sido aplicada a estos enfermos, carezca de acción útil sobre la enfermedad cancerosa. Estos enfermos salen del circuito de asistencia hospitalaria especializada, así como del control de Asistencia Primaria.

Con independencia de las objeciones de carácter emocional y cultural, este sistema, allí donde se ha implantado, se ha mostrado útil a los propósitos de dispensar una asistencia eficaz y barata, mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Por otro lado, la mayor parte del cuerpo “doctrinal” de la Medicina Paliativa en su aspecto formal, docente y de investigación, se debe a la experiencia de algunos de estos centros, pioneros en la concepción de la Medicina Paliativa.

b) En otros países del área mediterránea como Italia (diseños originales de la Lombardía, en torno al Istituto Nazionale dei Tumori de Milan) se ha tratado de utilizar como centro de atención al paciente en fase terminal, un recurso social potente (aún), sólido y bien estructurado, como es la familia. Toda la intervención se articula en torno a la familia (identificando un cuidador principal) para que el paciente pase los últimos tiempos de su vida en un ambiente, en el que, se supone, el enfermo desea estar y los propios familiares quieren tenerlo. Naturalmente, este diseño exige que la familia tenga el apoyo médico y sanitario que garantice una atención digna, fácil de aplicar y que permita evitar sufrimientos al paciente. Habitualmente se ha confiado al equipo de Atención Primaria esta tarea. Cuando así ha sido, estos profesionales, sin entrenamiento en Cuidados Paliativos y “desconectados” de la evolución del paciente en la fase del tratamiento oncológico activo, tienen enormes problemas para poder ayudar eficazmente al paciente y su familia. A menudo, cada vez que el paciente sufre descontrol de sus síntomas, lo remiten al centro hospitalario de referencia, centro que “se defiende” atendiendo al paciente en urgencias o internándolo (frecuentemente, con el rechazo por parte de los profesionales del hospital) en camas de agudos, de alto coste. El paciente, en la peor etapa de su enfermedad, sufre un “peloteo” entre primaria y hospital, motivo por el que se les conoce como enfermos “ping-pong”. Esta situación cuando menos es irritante e indigna.

Si se logra establecer un principio de coordinación entre Primaria y Hospitalaria, los problemas se suavizan. Un recurso muy útil a estos propósitos ha sido la creación de los equipos de Atención Domiciliaria (AD), que, situados en el Hospital, son el nexo de unión entre Primaria (AP) y el Hospital (AH). En este ambiente de coordinación, la presencia del voluntariado de ONGs específicas, supone un recurso social de extraordinario valor para lograr que el paciente pueda seguir en casa durante la mayor parte de su evolución.

En nuestro medio se dan buena parte de las circunstancias objetivas que permiten la viabilidad del segundo modelo: Tenemos una estructura familiar potente, la reforma de la atención primaria permite disponer de profesionales entrenados y educados para emprender cualquier programa de intervención sanitaria, y poseemos un desarrollo razonable de la Oncología Clínica con la implantación en buen número de centros de Unidades de Oncología Médica y Radioterápica, que, a pesar de las enormes limitaciones que sufren dentro de la perenne política de austeridad del SAS, poseen un prestigio y vigor, reconocido dentro del ámbito estatal e incluso internacional.

Una organización asistencial basada en este modelo contiene, además, algunas ventajas: No requiere un esfuerzo financiero excesivo, dato que siempre deberíamos tener en cuenta a la hora de diseñar un programa asistencial en nuestra comunidad. Exige, sin embargo, un esfuerzo importante en términos de coordinación eficiente entre los diversos sectores de la Sanidad Pública que participan en la atención de estos pacientes: (AP) y (AE), así como con aquellas instituciones (ONGs) que de alguna manera tienen entre sus

objetivos y actividades la participación social del voluntariado en la solución de estos problemas.

Un programa que financieramente sea realista y que de paso asegure una estrategia de cooperación es muy atractivo desde la óptica profesional, científica, humana y hasta política.

No obstante, también hay que destacar la tradicional y eficiente labor que un determinado número de Instituciones Hospitalarias, ligadas o no a la Sanidad Pública, han desarrollado en Andalucía en el área de la atención a pacientes que caen por la situación evolutiva de su enfermedad, en el ámbito de la MP, entre los que se encuentran, evidentemente, los enfermos de cáncer en su fase avanzada.

En todo caso el modelo de atención familiar ha sido probado con éxito en nuestra comunidad, a través de un complejo programa que partió del grupo de trabajo, que el autor de este Editorial, se honra en dirigir.

El Servicio de Oncología del Hospital Clínico San Cecilio (centro oncológico fundado en 1953, en consecuencia, con una enorme tradición y cultura en cuidados paliativos) diseñó hace más de 10 años un equipo coordinado de atención al paciente terminal oncológico.

Solo a partir de marzo de 1994, se logró establecer un programa de coordinación entre: a) Atención Primaria (Distrito Sur de la capital y provincia), b) Atención Hospitalaria (facultativos y camas del servicio de Oncología) y c) La AECC de Granada que aportó un equipo de AD (médico y enfermera), psicóloga, vehículo, conductor y voluntariado de domicilio.

El programa se inició en febrero de 1995, después de casi un año de conversaciones, entrevistas, planificaciones y discusiones con todos los componentes del equipo.

Este diseño de equipo multidisciplinario fue reglamentado entre el SAS y la AECC a través de un convenio (aparece como anexo trabajo publicado en **Medicina Paliativa 4(4): 160-169, 1997**). El equipo se denominó Equipo Coordinado de Cuidados Paliativos (ECCP) SAS-AECC Granada Sur

En paralelo se puso en marcha un programa de formación continua para médicos y enfermería de AP, del hospital, de residentes de MFYC y otros especialistas que participan en la atención de estos pacientes. El programa docente inicial estaba constituido por **a)** estancias continuadas en el ECCP, de 2 a 4 semanas de duración de Residentes de MFYC de todos los Hospitales de Granada o de Facultativos y enfermería de Centros de Salud **b)** Iº Curso de Expertos por la Universidad de Granada, de Atención Primaria en Cuidados Paliativos del enfermo oncológico avanzado. El curso estaba coorganizado por el Decanato de la Facultad de Medicina de Granada, la Delegación del SAS de Granada y la Junta Provincial de la AECC de Granada. Era de 400 horas de duración, con 80 alumnos (40 médicos, 40 DUE), conducente a la obtención del título de Experto por la Universidad de Granada.

Solo dos meses después de la puesta en marcha del ECCP, la frecuencia del lugar del fallecimiento de los pacientes se invirtió: Febrero del 95, 80% en Hospital, 20% en casa, Junio del 95, 30% Hospital, 70% en casa.

La evolución posterior de nuestra actividad ha permitido demostrar que:

- A pesar de su **complejidad** el modelo es **viable y eficiente**, como lo demuestra su producción asistencial a lo largo de estos años
- Es **reproducible**, por ello se pudo exportar al Hospital de Motril en 1998 (a donde acuden de forma voluntaria una vez por semana un facultativo de Oncología a pasar consulta), adaptando el diseño coordinado a las características del Hospital de Motril y del área de Salud de la Costa y Alpujarras
- La **actividad asistencial** que genera es de **calidad**, como lo prueba **a)** el resultado los estudios de calidad de vida del paciente en programa, conducidos por el ECCP con una beca de la Consejería de Salud de la JJAA (durante 1997-98) **b)** la resolución de

evaluación externa por el Programa Univ, obteniendo el premio Internacional Univ99 c) las conclusiones iniciales a las que llega el estudio el impacto del programa en familias por el Departamento de Psicología de la Escuela Andaluza de Salud Pública

- El **desarrollo docente** se ha mostrado clave a la hora de asegurar y garantizar la implantación, aceptación y cumplimentación de AP y AH al programa, permitiendo que se extiendan por “osmosis” las ventajas derivadas de las intervenciones médicas bajo los principios de la Medicina Paliativa a aquellos pacientes con domicilio en áreas no cubiertas por el ECCP
- El ECCP ha podido llevar a cabo un programa de **Investigación** consistente y ordenado, acotado por las limitaciones en recursos humanos y materiales. Es particularmente significativo el hecho de que nuestras líneas de trabajo son especialmente atractivas y factibles en AP. Podemos consignar con legítimo orgullo que la primera Tesis Doctoral dirigida por nuestro grupo (Impacto en la calidad de vida de los enfermos en programa) ha sido realizada por una médico de AP de Almería.

El éxito del programa y su modelo tiene varias causas, pero la mayor ventaja con la que ha contado el ECCP ha sido su riqueza en capital humano. No cabe duda que sin el concurso de profesionales de Oncología, con profunda y dilatada experiencia en la clínica y educados en cultura de Cuidados Paliativos, el modelo no arranca. Si a ello se suma el hecho de las conexiones con la Universidad de Granada, así como la tradición de antiguas relaciones establecidas con AP, basadas en el respeto mutuo y el grado de prestigio por ello conquistado, las dificultades de la cooperación se atenúan. Finalmente, también contribuye a la solidez del esquema la vinculación con la AECC de los organizadores del equipo.

Con independencia de nuestras preferencias, lo que es indudable es que la sociedad demanda una solución al problema de la asistencia organizada de CP y que nuestros políticos parece que se han tomado en serio este reto.

Posiblemente esté próximo un programa nacional de CP (hay una comisión en el Senado para estos propósitos) y evidentemente deberíamos comenzar a trabajar con esos mismos fines en Andalucía.

La respuesta que surja de esta inquietud social y política debe plasmarse en un diseño completo que incluya una organización asistencial eficiente, una amplia intervención docente que introduzca los conceptos fundamentales de la MP en el pregrado de las carreras biosanitarias, así como entre los profesionales que en estos momentos deben dispensar los CP y, finalmente, un esfuerzo en impulsar la investigación específica que permita el progreso en esta área de conocimiento,

En esta situación, es particularmente importante sumar todos los esfuerzos, voluntades y conocimientos de los profesionales en instituciones relacionadas con el tema. En este sentido, la Sociedad Andaluza de Cancerología, Asociación científica interdisciplinaria, la más antigua de este país y que acoge en su seno a **todos aquellos profesionales sin distinción de especialidad** que participan en el estudio, investigación, docencia y práctica clínica relacionada con el cáncer, tiene mucho que aportar.

Sin la participación activa de los oncólogos médicos/radioterapeutas u otros especialistas del Hospital, no es posible ni siquiera **iniciar** un programa de CP. Reconocer este hecho es pedir que las sociedades científicas en los que se acogen estos especialistas, como la SAC, deben incluir entre sus prioridades la creación de grupos de trabajo para organizar los CP en nuestra Comunidad. Trabajo que debería ser llevado a cabo en colaboración de otras sociedades, que, como la Sociedad Andaluza de Cuidados Paliativos (SACPAL), tienen como principio fundacional los CP (oncológicos o no).

Que entre los profesionales que participen en ese diseño no se encontraran los profesionales de la Oncología, no solo sería una necia ceguera, sino una certeza de que el plan estaría viciado desde su comienzo. Nosotros, que afirmamos que nuestra orientación profesional tiene como justificación el paciente con cáncer, no podemos ni desconocer ni autoexcluirnos del plan andaluz de CP. La SAC a través de su órgano científico de expresión me permite que haga este contundente llamamiento a la conciencia profesional

de los que trabajamos en Oncología: Participar en la atención del paciente con cáncer, es la esencia de nuestra especialidad, cualquiera que sea la fase de su enfermedad.

Jose L. García Puche
Jefe del Servicio de Radioterapia y Oncología del
Hospital Clínico "S. Cecilio".
Avda. Dr. Olóriz, 16. 18013 Granada

Marcadores Moleculares de Resistencia a la Quimioterapia en el Cáncer de Mama
Agusti Barnadas (1), Daniel Escuin (2), Carme Plasencia (2)

1. Servicio de Oncología Médica Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
2. Laboratorio de Biología Molecular del Cáncer. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Correspondencia: Barnadas A. Servicio de Oncología Médica Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Ctra Canyet s/n 08916 Badalona
e-mail: barnadas @ns.hugtip.scs.es

INTRODUCCIÓN

Una de las razones más importantes para no poder erradicar un tumor es la aparición de resistencia al tratamiento citostático. En la génesis de dicha resistencia se deben de diferenciar los siguientes aspectos: a) factores intrínsecos del tumor: de este modo aquellas neoplasias de gran volumen poseen defectos de vascularización que condicionan una limitación importante para la llegada de los citostáticos; b) la heterogeneidad del tumor, motivada por la existencia de subpoblaciones celulares que de forma espontánea se pueden transformar en resistentes; c) mecanismos celulares de resistencia celular: entre ellos debemos destacar: el fenotipo de resistencia a múltiples fármacos que se halla relacionado con la glicoproteína-P; el fenotipo de resistencia atípico en relación con la topoisomerasa II, los mecanismos de detoxicación relacionados con el metabolismo de fármacos y de la glutation-metaloproteasa; las alteraciones de los enzimas diana; la resistencia relacionada con la alteración de los enzimas reparadores del ADN; la resistencia ligada al efecto de oncogenes y genes supresores (1).

RESISTENCIA FARMACOLOGICA ASOCIADA CON EL GEN MDR-1

El gen MDR-1 de resistencia a múltiples fármacos, codifica la síntesis de una proteína de 170 Da denominada glicoproteína-P. Esta proteína tiene muchos substratos y actúa como bomba de flujo que potencia la salida de los citostáticos del interior de las células y produce una reducción de las concentraciones intracitoplásmicas de los mismos. Su expresión se asocia con resistencia cruzada a diferentes grupos de citostáticos como son los antibióticos, los alquilantes y los derivados de las vincas (1,2).

Algunos tumores expresan de forma natural la glicoproteína-P, entre ellos debemos destacar: los tumores de pulmón, las neoplasias de páncreas y vía biliar y los carcinomas de las glándulas adrenales. Otros tumores, como las leucemias o el cáncer de mama tienen tendencia a expresar con el tiempo el mencionado fenotipo (3).

En otras neoplasias, como acontece en algunos tipos de linfoma, leucemias agudas o en el mieloma, el fenotipo MDR-1 se asocia con un peor pronóstico. Sin embargo, también se ha objetivado la existencia de la regulación de este gen a nivel transcripcional y post-transcripcional a través de los propios substratos y por otras proteínas involucradas en el control del ciclo celular como el gen p53 (4).

OTRAS PROTEINAS RELACIONADAS CON RESISTENCIA FARMACOLOGICA

Existen otras proteínas relacionadas con la resistencia farmacológica pero que no están vinculadas a la glicoproteína-P. Entre ellas debemos destacar:

1. **MRP (multidrug resistance-associated protein)**

Es una proteína de membrana de 190 Kd que también actúa como bomba excretora de fármacos. En condiciones fisiológicas se expresa en la mayoría de tejidos y actúa como transportadora de leucotrienos y de glutatión.

Su expresión se ha asociado con la aparición de resistencia a los alcaloides de la vinca, las antraciclinas y las epipodofilotoxinas (4,5).

2. **LRP (lung resistance-associated protein)**

Es proteína es de 110 Kd que no es transmembrana y es responsable de formar unos poros en la membrana citoplásmica. Este tipo de molécula también es conocida como proteína "Vault". Dicha proteína se encuentra en relación con el transporte citoplasmático-nuclear de determinadas sustancias.

Estas proteínas se encuentran altamente expresadas en algunos tumores de pulmón y de la glándula suprarrenal (6).

3. **Fenotipo AT-MDR – relación con la topoisomerasa II**

El enzima topoisomerasa II juega un papel importante en la replicación, transcripción, reparación y segregación cromosómica durante la mitosis. La existencia de unos niveles bajos de dicho enzima se relaciona con resistencia a los mismos citostáticos asociados con la glicoproteína-P

4. **Mecanismos de detoxificación asociados al glutatión y enzimas reguladores**

El glutatión actúa como un verdadero protector universal al actuar durante distintas etapas de la fase de síntesis y reparación del ADN y al mismo tiempo actúa como antioxidante al prevenir el posible efecto nocivo de sustancias electrofílicas. Los incrementos en las concentraciones de glutatión y de la glutatióntransferasa se han asociado con la aparición de resistencia a la quimioterapia.

ALTERACIONES EN LOS ENZIMAS DIANA

La alteración estructural de los enzimas o proteínas que son la diana específica de las drogas antineoplásicas puede condicionar la aparición de resistencia a la quimioterapia. De este modo, las mutaciones puntiformes del gen de la topoisomerasa I son las responsables de la resistencia a la camptotecina; las alteraciones del gen de la beta tubulina condicionan la resistencia a los taxanos (7).

En otras ocasiones, el aumento de la expresión o de la actividad de algunos enzimas que intervienen en la metabolización de algunos citostáticos significa la aparición de resistencia a los mismos. Este evento sucede para el caso de la dihidrofolatoreductasa que participa en el metabolismo del metotrexate, o bien de la timidilato-sintetasa que es el enzima que permite la acción del metabolito activo del fluorouracilo (8). Por el contrario, la disminución de la actividad de la topoisomerasa II significa la aparición de resistencia a las epipodofilotoxinas (9).

En otras ocasiones, las alteraciones en las proteínas transportadoras de fármacos pueden condicionar una pérdida en el efecto de los mismos.

RESISTENCIA LIGADA A LOS ENZIMAS REPARADORES DEL ADN

El genoma humano dispone de un conjunto de genes que codifican la síntesis de un conjunto de proteínas que tienen la función de reparar los errores de

replicación y transcripción del ADN. Los genes más conocidos son: hMLH1, hMSH2, hMSH6, hMSH3, PMS1, PMS2. La alteración de los mismos condiciona la aparición del denominado fenotipo mutador o de errores de la replicación (RER+) (10,11).

Los genes reparadores son los responsables de inducir la apoptosis cuando existen alteraciones importantes del genoma. Por el contrario, el incremento en la actividad reparadora de estos genes es la responsable de la aparición de resistencia a los agentes alquilantes.

RESISTENCIA LIGADA A LOS GENES REGULADORES DEL CICLO CELULAR

El ciclo celular está regulado por un conjunto de genes que permiten que ante una alteración importante del material genómico, el ciclo celular se detenga y se pueda proceder a su reparación. Los genes p21 y p16 juegan un papel importante en la regulación de la función de las ciclinas dependientes de quinasas. De este modo que la alteración de este complejo sistema puede ser el responsable de aparición de resistencia a la quimioterapia (12,13).

PAPEL DE LOS ONCOGENES y GENES SUPRESORES

El crecimiento celular es un auténtico equilibrio entre señales inductoras de la proliferación y otras inhibitoras de la misma. La activación de determinados oncogenes son los responsables de inducir la primera acción y los genes supresores de lo segundo.

El gen p53 y el bcl-2 son dos genes importantes para inducir la muerte celular programada ante una lesión irreparable del ADN. La quimioterapia pretende inducir una lesión en el material genómico que sea lo suficientemente intensa para inducir la apoptosis. Sin embargo, la alteración en la secuencia de estos genes puede ser la responsable de una pérdida de eficacia de la misma (figuras 1-3).

En el cáncer de mama, diferentes autores se han planteado si existe algún marcador que sea indicador de un menor efecto de la quimioterapia, y diferentes series han llegado a comunicar resultados un tanto contradictorios (14-17)

PAPEL DEL c-erbB-2 COMO MARCADOR DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO SISTEMICO

El c-erbB-2 es un proto-oncogen que se localiza en el cromosoma 17q y codifica la síntesis de una proteína transmembrana de 185 kDa que tiene actividad tirosinquinasa y una estructura muy similar a la del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (18,19).

En los tejidos humanos es posible encontrar mínimas expresiones de este gen en las membranas citoplasmáticas y su concentración varía de un tejido a otro (20,21). El receptor de la familia del receptor de crecimiento epidérmico forma monodímeros o heterodímeros con sus ligandos y pone en marcha un complejo mecanismo de transmisión de señales que finalmente en el núcleo de la célula inducen la proliferación y división celular. La transducción de señales incluye la activación de la tirosinquinasa, la unión a las proteínas GRB-2, SHC, SOS, la activación del RAS y RAF, la activación de la MAP quinasa y eventualmente la activación de la transcripción (20,22).

En los tumores humanos se produce una amplificación del gen HER-2 que induce producción de unos niveles elevados de la proteína p185 que tiene como consecuencia la estimulación permanente de la transducción de señales en ausencia de un ligando (22,23).

El c-erbB-2 se ha encontrado amplificado en diferentes tumores humanos como es el caso de los tumores de mama, ovario, endometrio, glándulas salivales, estómago, tumores

de cavidad oral y en el carcinoma no microcítico de pulmón (24,25). No obstante, la fracción de estos tumores en los que se halla dicha amplificación oscila entre el 20 y el 30% de los casos.

Existe una gran diversidad de estudios que han puesto de manifiesto que la amplificación del oncogen c-erbB-2 es un factor de mal pronóstico en el cáncer de mama, al asociarse a un mayor riesgo de recurrencia y de mortalidad (24-26). Del mismo modo, en esta neoplasia, también se ha podido observar una asociación entre la amplificación de este oncogen y otras variables de mal pronóstico en el cáncer de mama como son: la ausencia de expresión de los receptores hormonales, una fase S alta, un grado de diferenciación nuclear alto, la existencia de metástasis axilares y la existencia de mutaciones del gen p53 (25-28).

No obstante, no todos los autores han llegado a las mismas conclusiones en referencia al papel de la sobreexpresión del c-erbB-2 en el pronóstico del cáncer de mama existiendo resultados discordantes en la literatura que pueden atribuirse a las diferentes técnicas, y distintos métodos de valoración de resultados (24,25,29)

En la última década ha existido un enorme esfuerzo e interés en tratar de dilucidar si la amplificación del c-erbB-2 era un marcador predictor de resistencia o de respuesta al tratamiento, existiendo también resultados discrepantes en la literatura (29,30).

Diferentes autores han sugerido que la amplificación del c-erbB-2 era un indicador de resistencia al tamoxifeno en la enfermedad avanzada, otros grupos no han podido evidenciar la existencia de esta asociación (29, 31,32). Del mismo modo, la amplificación del c-erbB-2 se ha correlacionado con la ausencia de beneficio del tamoxifeno adyuvante (33), pero otros estudios no han evidenciado este efecto (24,25, 34).

En el tratamiento complementario con quimioterapia en el cáncer de mama, dos grupos habían postulado que la amplificación del c-erbB-2 era un indicador de resistencia al esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo) (35,36). Sin embargo, otros autores no han evidenciado dicho efecto (25). Por otra parte, el grupo del NSABP demostró que la amplificación del c-erbB-2 era un marcador muy útil para determinar la sensibilidad de las pacientes a las antraciclinas (37). El grupo del CALGB detectó que aquellas pacientes con amplificación de dicho oncogen se beneficiaban de recibir dosis altas de adriamicina como terapia adyuvante (38), mientras que aquellas que carecían de la amplificación se beneficiaban de forma similar tanto si recibían una dosis intermedia o bien alta de la antraciclina (39).

La eficacia terapéutica del paclitaxel en los tumores que tienen una sobreexpresión del c-erbB-2 está incrementada o disminuida según se analicen los estudios realizados en cultivos "in vitro" (24,40), o bien los datos procedentes de series retrospectivas de pacientes (24, 41). Sin embargo, los resultados obtenidos en series retrospectivas sugieren que aquellos tumores con amplificación del oncogen HER-2/neu son resistentes a paclitaxel con un índice de respuestas muy inferior al que cabría esperar en ausencia de dicha amplificación (42).

Los estudios "in vitro" han obtenido resultados a veces contrapuestos respecto a si la amplificación del c-erbB-2 es un marcador de resistencia a la quimioterapia. De igual modo, el análisis de diversas series publicadas no permite extraer unas conclusiones definitivas, debido a la amplia variabilidad en los métodos utilizados para la valoración de la expresión del c-erbB-2. Por ello se hace necesario estandarizar los métodos de evaluación de esta amplificación y validarlo en todas las series ya publicadas, para que éstas puedan ser la base para el diseño de futuros estudios de nuevas alternativas terapéuticas.

En este sentido, desde hace algunos años, mediante la utilización de anticuerpos monoclonales anti-c-erbB-2 (conocido también como trastuzumab o herceptin) se ha conseguido mejorar la actividad citolítica de algunos citostáticos como la adriamicina, o el paclitaxel en las enfermas con amplificación del HER-2/neu (24,42,43).

Es de esperar que en un futuro la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas permita revertir la resistencia a la quimioterapia o a la hormonoterapia y de este modo poder ofrecer a los pacientes unas mejores expectativas de vida.

IMPLICACIONES CLINICAS DE LAS MUTACIONES DEL GEN p53

En la mayoría de los tumores humanos se han detectado mutaciones del gen p53, siendo en muchas ocasiones de tipo *missense*. Las alteraciones de este gen se encuentran implicadas en la génesis de un elevado numero de tumores y al mismo tiempo juegan un papel importante en el curso evolutivo de la enfermedad y en inducir resistencia a los tratamientos con radioterapia y quimioterapia (44,45).

En la génesis de diversos tumores se ha evidenciado que la inactivación de este gen, bien sea por una pérdida alélica del mismo, o bien por una mutación puntiforme ejerce una influencia notable tanto en la gestación del tumor como en inducir su progresión. De este modo las pérdidas alélicas del cromosoma 17p se han asociado con la aparición de los astrocitomas grado II (46), los tumores de colon (47), las neoplasias de cabeza y cuello y pulmón (48), los tumores mamarios (49).

El tabaco y el alcohol, así como otros carcinógenos son capaces de inducir mutaciones en este gen e inducir la transformación neoplásica. No obstante, este proceso necesita del acúmulo de diferentes transformaciones en diferentes lugares del gen, o de alteraciones de otros genes que codifican la síntesis de otras proteínas que actúan como factores de transcripción (46-48).

Cuando se produce una pérdida de la función del gen p53 se pierde la capacidad de poder reparar el ADN y al mismo tiempo, de poder responder a los estímulos inductores de la apoptosis. Los tratamientos con quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia pretenden inducir la muerte celular programada, pero la existencia de mutaciones de p53 induce la aparición de resistencia a la terapia y ello ha suscitado que la presencia de mutaciones de este gen es un marcador de resistencia y a la vez un marcador de mal pronóstico en algunos tumores (44,45,48-50) (figura 1).

Por último se ha sugerido que la terapia génica, mediante la inoculación de vectores que contengan la secuencia silvestre del gen p53 podría revertir algunos cambios fenotípicos del tumor e inducir reducciones de su tamaño o reducir su potencial de diseminación y facilitar el efecto de la quimioterapia (51).

CONCLUSIONES

Hasta el momento actual se ha identificado un amplio abanico de marcadores implicados en la resistencia a al quimioterapia en el cáncer de mama, si embargo, existe una enorme disparidad en los resultados obtenidos en diferentes series amplias de pacientes y en muchas ocasiones, es debido a la utilización de metodologías distintas utilizadas para su valoración. Por ello se hace necesario consensuar el tipo de metodología más apta y útil para evaluar la existencia de estos marcadores y poder disponer de estudios aleatorizados que incorporen el conocimiento de estos marcadores para diseñar y establecer posteriormente la mejor estrategia terapéutica a seguir. Es de esperar que en un futuro no lejano se puedan ofrecer estrategias terapéuticas diferentes en función de la existencia o ausencia de algunos de los marcadores que en esta revisión se han comentado.

Bibliografía

1. Beck W, Dalton WS. Mechanisms of drug resistance. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology. Lippincott-Raven Publishers. Filadelfia 1997: 498-512.
2. Lehnert M. Clinical multidrug resistance in cancer: a multifactorial problem. Eur J Cancer 1996; 32 A: 912-919.
3. Izquierdo MA, Shoemaker R, Flens MJ, et al. Overlapping phenotypes of multidrug resistance among panels of human cancer cell lines. Int J Cancer 1996; 65: 230-237.

4. Keppler D, Leier I, Jedlitschky G. Transport of glutathione conjugates and glucuronides by the multidrug resistance proteins MRP1 and MRP2. *J Biol Chem* 1997; 378: 787-791.
5. Arts H, Katsaros D, de Vries EGE, et al. Drug resistance-associated markers p-glycoprotein, multidrug resistance-associated protein 1, multidrug resistance-associated protein2, and lung resistance protein as prognostic factors in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2798-2805.
6. Scheffer GL, Wijngaard PL, Flens MJ, et al. The drug resistance-related protein LRP is the human vault protein. *Nat Med* 1995; 6: 578-582
7. Tew KD. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res* 1994; 54: 4313-4320.
8. Kaye SB. Multidrug resistance: clinical relevance in solid tumors and strategies for circumvention. *Cur Opin Oncol* 1999; 10: 515-519.
9. Pifarre A, Rosell R, Monzó M, et al. Prognostic value of replication errors on chromosomes 2p and 3p in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 184-189.
10. Martinez-Lopez E, Abad A, Font A, et al. Allelic loss on chromosome 18q as a prognostic marker in stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1180-1187.
11. Sánchez-Céspedes M, Rosell R, Pifarré A, et al. Microsatellite alterations at 5q21, 11p13 and 11p15.5 do not predict survival in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3:121-128.
12. Stone S, Dayananth P, Kaulo A. Reversible p16-mediated cell cycle arrest as protection from chemotherapy. *Cancer Res* 1996; 56: 3199-3202.
13. Bates S, Ryan KM, Phillips AC, Voudsen KH. Cell cycle arrest and DNA endoreduplication following p21^{Waf1/Cip1} expression. *Oncogene* 1998; 17: 1691-1703.
14. Buttitta F, Marchetti A, Gadducci A, et al. P53 alterations are predictive of chemoresistance and aggressiveness in ovarian carcinomas: a molecular and immunohistochemical study. *Br J Cancer* 1997; 75: 230-235.
15. Miyashita T, Reed JC. Bcl-2 oncoprotein blocks chemotherapy-induced apoptosis in a human leukemia cell line. *Blood* 1993; 81:151-157.
16. Aas T, Borresen AL, Geisler S, et al. Specific p53 mutations are associated with *de novo* resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nature Med* 1996; 2: 811-814.
17. Ferreira CG, Tolis C, Giaccone G. P53 and chemosensitivity *Annals Oncol* 1999; 10:1011-1021
18. Dickson RB, Lippman ME: Growth factors in breast cancer. *Endocr Rev* 1995; 16:559-589.
19. Hynes EN, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1198: 165-184.
20. Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; 230: 1132-1139.
21. Gullick WJ. The c-erbB3/HER3 receptor in human cancer. *Cancer Surv* 1996; 27: 339-349.
22. Scott GK, Dodson JM, Montgomery PA, et al. P185HER2 signal transduction in breast cancer cells *J Biol Chem* 1991; 266: 14300-14305.
23. Venter DJ, Tuzi NL, Kumar S, et al. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein in human breast carcinomas: Immunohistological assessment correlates with gene amplification. *Lancet* 1987; 2:69-72.
24. Hortobagyi G N, Hung MCh. The role of the HER-2 gene and its product in the management of primary and metastatic breast cancer. *American Society of Clinical Oncology. Educational Book Perry MC (ed) Alexandria. 1998: 146-154.*

25. Perez E. HER-2 as a prognostic, predictive and therapeutic target in breast cancer. *Cancer Control* 1999; 6: 233-240.
26. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. *Science* 1997; 235: 177-182.
27. Press MF, Pike MC, Chazin VR, et al. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association with overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993; 53: 4960-4970.
28. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2894-2904.
29. Clark GM. Should selection of adjuvant chemotherapy for patients with breast cancer based on erbB-2 status?. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1346-1360.
30. Jacobs TW, Gown A, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of HER-2/neu in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1974-1982.
31. Elledge RM, Green S, Ciocca D, Pugh R, Allred C, Clark GM, et al. HER-2 neu expression and response to tamoxifen in estrogen receptor positive breast cancer: a Southwest Oncology Group Study *Clin Cancer Res* 1998; 4: 7-12.
32. Henderson IC, Patek AJ. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 261-268.
33. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, De Laurentiis M, Lauria R, Morabito A, et al. C-erbB-2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2702-2708.
34. Muss H, Berry D, Thor A, Liu E, Edgerton S, Budman D, et al. Lack of interaction of tamoxifen use and erbB2/HER-2/Neu expression in CALGB 8541: a randomized adjuvant trial of three different doses of cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil in node-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1999; 18:68a (abst 256).
35. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Södelborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1049-1056.
36. Allred C, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK, et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 599-605
37. Paik S, Bryant J, Park Ch, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, et al. ErbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1361-1370.
38. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al. erbB-2, p53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1346-1360.
39. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1260-1266.
40. Baselga J, Seidman AD, Rosenn PP, et al. HER2 overexpression and paclitaxel sensitivity in breast cancer. Therapeutic implications. *Oncology (Huntingt)* 1997; 11:43-48.
41. Yu D, Liu B, Jing T, Sun D, Price JE, Singlebory SE, et al. Overexpression of both p185c-erbB-2 and p170mdr-1 renders breast cancer cells highly resistant to taxol. *Oncogene* 1998; 16: 2087-2094.
42. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic

- breast cancer markedly increases anticancer activity: A randomized, multinational controlled phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 98a (abstr).
43. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Phase II study of intravenous recombinant humanized anti p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpression metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 737-744.
 44. Elledge RM, Green S, Howes L, Clark GM, Berardo M, Allred DG, et al. Bcl-2, p53 and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: A Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1997; 15: 1916-1922.
 45. Berns EMJJ, Klinj JGM, van Putten WLJ, de Witte HH, Look MP, Meijer-van Gelder ME, et al. P53 protein accumulation predicts poor response to tamoxifen therapy of patients with recurrent breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 121-127.
 46. Sidransky D, Mikkelsen T, Schwchheimer K, Rosenblum M, Cavence W, Vogelstein B. Clonal expansion of p53 mutant cells is associated with brain tumor progression. Nature 1992; 355: 846-851.
 47. Rosen N. Molecular biology of gastrointestinal cancers. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology. Lippincott-Raven Publishers. Filadelfia 1997: 971-980.
 48. Califano JA, Sidransky D. Molecular biology of head and neck cancer. En: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK (Eds). Lippincott-Raven Publishers. Filadelfia 1999: 3-10.
 49. Dickson RB, Lippman ME. Molecular biology of breast cancer. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology. Lippincott-Raven Publishers. Filadelfia 1997: 1541-1557.
 50. Baekelandt M, Kristensen GB, Nesland JM, Tropé CG, Holm R. Clinical significance of apoptosis-related factors p53, Mdm2, and Bcl-2 in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 2061-2068.
 51. Hwu P, Rosenberg SA. Gene therapy. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology. Lippincott-Raven Publishers. Filadelfia 1997: 3005-3024.

p53. MECANISMO DE ACCION

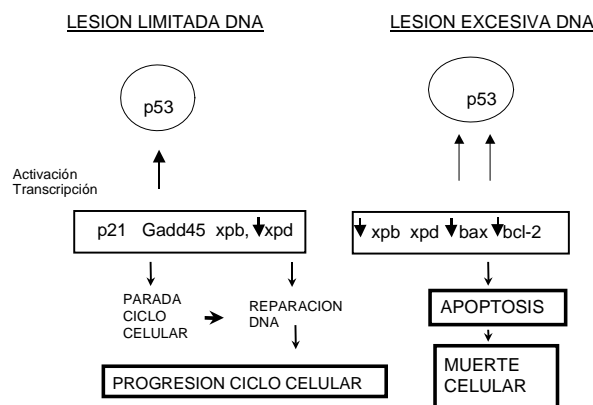


Figura 1. Papel del gen p53 en la activación de la apoptosis

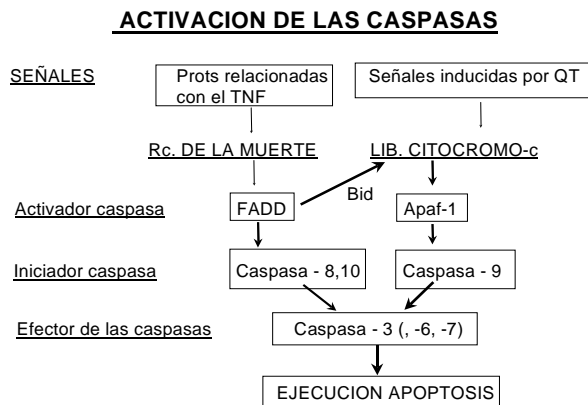
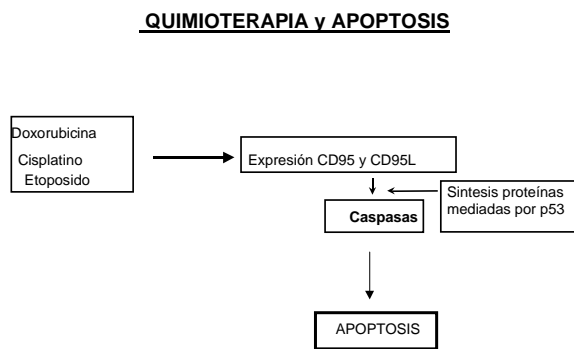


Figura 2. Activación de las caspasas en el proceso de la muerte celular programada



Las mutaciones de p53 pueden inducir resistencia a la quimioterapia

Figura 3. Papel de la función del gen p53 y el efecto de la quimioterapia

Preguntas y respuestas acerca de los genes de susceptibilidad BRCA: Revisión de la literatura.

Albero Tamarit A, De la Cruz Merino L, Sánchez Escribano R, González Jiménez E, Rodríguez Mowbray JR, Rodríguez García JM, Gordón Santiago MM, Duque Amusco A, Murillo Capitán E, Codes Manuel de Villena M, Barros Pérez MM, Portillo Santos M.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario "Virgen Macarena". Sevilla

¿ Qué son los protoncogenes BRCA?

King y cols en 1990, tras estudiar el genoma de 23 familias con elevada incidencia de cáncer de mama (6 casos por cada una), describen la presencia de una alteración genética común en 7 familias que presentan cáncer de mama con media de edad al diagnóstico inferior a 45 años ⁽¹⁾. Esta anomalía genética se localizó en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21). Narod y cols en 1991⁽²⁾ confirman la agregación familiar de cánceres de mama y ovario y además proporcionan evidencias de la variabilidad genética de los mismos. Posteriormente, en el año 1994 se clona el gen, denominándolo BRCA-1⁽³⁾. En este mismo año se descubre un nuevo gen de susceptibilidad al que se denomina BRCA-2, localizado en el cromosoma 13 (13q12-13) ⁽⁴⁾. Otros genes están siendo estudiados en la actualidad (BRCA 3 y 4) ⁽⁵⁻⁶⁾.

BRCA 1 y 2 adquieren su nombre de las iniciales de BReast CAncer ⁽⁷⁾. Son protoncogenes que sintetizan proteínas supresoras del crecimiento tumoral en condiciones normales ⁽⁸⁾. Como ocurre con otros genes supresores, el oncogén se produce por la mutación en un alelo y la delección del otro. Tienen la particularidad de transmitirse de generación en generación siguiendo un patrón autosómico dominante y no ligado al sexo, tanto por vía materna como paterna ⁽⁷⁾.

¿ Cómo se detecta en laboratorio?

Los genes BRCA son de una gran extensión (BRCA-1 consta de 5592 nucleótidos y BRCA-2 de 10254) y son genes ubicuos. Para detectar primariamente una mutación hay que estudiar toda la cadena cromosómica mediante amplificación de la secuencia de DNA con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra sanguínea. El producto se somete a electroforesis y posteriormente se fija en gel para el estudio definitivo, estudiándose los patrones de migración de los productos de PCR desnaturalizado y la movilidad del alelo mutante en el correspondiente segmento genómico ⁽⁸⁾.

La sensibilidad del test por PCR es muy elevada, de un 95-99%. La especificidad se ve afectada por este hecho, al poderse detectar contaminaciones mínimas o alteraciones sin significación clínica y en consecuencia, aumentarse el porcentaje de falsos positivos ⁽⁸⁾.

¿En qué pacientes se recomienda realizar el estudio genético?

Según las recomendaciones de la ASCO⁽⁹⁾ emitidas en 1996, debería ofrecerse el test a todas las pacientes y sus familiares que cumplan las siguientes condiciones:

1. Familias con más de dos casos de cáncer de mama y uno o más de ovario.
2. Familias con más de tres casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años.
3. Parejas de hermanas con dos de los siguientes cánceres diagnosticados antes de los 50 años: dos cánceres de mama, dos cánceres de ovario o un cáncer de mama y un cáncer de ovario.
4. Familiares de pacientes con cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años.

¿ Qué significado tienen las diferentes mutaciones del gen?

Se han descrito cientos de mutaciones diferentes en los oncogenes BRCA 1y/o 2 que se asocian a cáncer hereditario⁽¹⁰⁾. Salvo en determinados grupos raciales, como en los judíos ashkenazi, donde las mutaciones se encuentran bien caracterizadas en regiones específicas⁽¹¹⁾, en el resto de casos de Síndrome Hereditario de Cáncer de Mama- Ovario (SHCMO) en familias donde la mutación aún no se ha localizado, es preciso analizar exhaustivamente el material genético. Una vez determinada la mutación en un miembro de la familia, en el resto de familiares el test se puede limitar al análisis de esta mutación específica⁽⁷⁾.

Es importante reseñar que un sujeto que no presente mutación BRCA en su línea germinal desde el nacimiento, no adquirirá la misma durante el resto de su vida, con lo cual el test sólo cabría realizarlo una vez en cada persona (de ser lo suficientemente sensible y específico)⁽¹²⁾.

Hay tres posibles resultados en el análisis secuencial de estos genes por laboratorio^(7,13):

1.- *Test positivo para mutación deletérea*: Son mutaciones que imposibilitan la codificación de la proteína supresora o bien interfieren, por otras vías, su correcto funcionamiento. Estas mutaciones implican un riesgo aumentado de cáncer y no atañen sólo al sujeto testado sino también a otros miembros de su familia que tendrán que decidir si quieren saber si tienen mutado el gen.

2.- *Test positivo como variación genética de importancia clínica indeterminada*: Su efecto sobre la codificación y función de la proteína supresora está aún por determinar. Es preciso testar a otros miembros de la familia y realizar estudios que aclaren si esta variante se relaciona o no con el riesgo de desarrollar cáncer.

3.- *Test negativo para la mutación*: El significado directo de este resultado depende de las circunstancias:

- Mujer con historia familiar de SHCMO en cuya familia se ha detectado la mutación del gen: presenta riesgo de cáncer de mama y/o ovario similar al de la población general.

- Mujer con historia familiar de SHCMO en cuya familia no se ha determinado el test: la interpretación debe ser muy cautelosa. Lo más probable es que en la familia exista la mutación y ella no lo haya heredado. Pero también cabe la posibilidad de que su riesgo sea mayor debido a factores no hereditarios o a anomalías genéticas heredadas y no detectadas por el test, ya que no sabemos a ciencia cierta si la historia familiar se debe a mutación del BRCA o a estas dos últimas posibilidades.

- Mujer con cáncer de mama: no se puede excluir absolutamente la posibilidad de SHCMO, pero la posibilidad disminuye y presenta menos riesgo de cáncer de mama contralateral, recurrencia homolateral y cáncer de ovario. Tampoco indica que sus familiares presenten riesgo similar al de la población general puesto que se han descrito tipos inusuales de alteraciones genéticas difícilmente detectables o mutaciones en genes diferentes que se asocian igualmente con un riesgo incrementado de cáncer hereditario.

¿ Qué frecuencia tiene la mutación en los genes BRCA-1 y BRCA-2?

La estimación de las frecuencias reales de portadores de BRCA-1 y 2 es difícil por el gran tamaño de los genes, las localizaciones dispersas de las más de 140 mutaciones identificadas así como la falta de estudios ⁽¹⁴⁾. En determinados subgrupos poblacionales sin embargo, se ha estudiado la frecuencia de mutaciones del gen, apreciándose incrementada en relación a la población normal. Es el caso de los judíos ashkenazi ⁽¹¹⁾, cuyos ancestros proceden de la Europa Central y del Este, y en los que la frecuencia de la mutación excede el 2% (comparado con el 0.1% estimado en la población general).

La mutación está presente en, aproximadamente, el 7% de las pacientes que padecen cáncer de mama y en el 10% de las que han sido diagnosticadas de un cáncer de ovario ^(8, 15). Seleccionando a aquellas pacientes con marcada historia familiar de enfermedad, la mutación alcanza frecuencias del 84% en el caso del cáncer de mama y del 60% en el caso del cáncer de ovario ⁽⁷⁾. Este hecho es el que hizo pensar en su implicación en el SHCMO. Otros estudios aportan cifras más bajas de incidencia, sobre todo cuando se incluyen grupos de menos de 4 casos por familia, como el de un reciente trabajo español ⁽¹⁶⁾ en el que se identifican sólo un 16% de mujeres con historia familiar y mutación. Los porcentajes alcanzaban un 42,8% en las que presentaban historia de cáncer de mama y ovario y únicamente un 6,4% para aquellas con sólo cáncer de mama.

¿ Qué riesgos supone presentar una mutación BRCA?

El riesgo de padecer un cáncer de mama en mujeres con mutaciones del gen aumenta con la edad, alcanzando el 87% a los 70 años ⁽⁷⁾. En el grupo de mujeres menores de 50 años que presentan mutación este riesgo se estima en el 33-50%, muy superior al mismo grupo de la población general que presenta un riesgo estimado por debajo del 2% ⁽¹³⁾.

En mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, las mutaciones se asocian a un riesgo de presentar un cáncer de mama contralateral del 25% en los siguientes 5 años tras el diagnóstico del primer tumor, alcanzado un riesgo acumulado del 64% a los 70 años ^(7,17)(tabla I). En un estudio publicado recientemente ⁽¹⁸⁾ en pacientes que presentaron recidivas locales tras tratamiento quirúrgico conservador seguido de radioterapia, se pudo observar que la frecuencia con que aparecían las mutaciones eran muy superiores en las pacientes diagnosticadas antes de los 40 años (40%), frente al grupo de edad entre 40-49 años (9%) y el de pacientes mayores (3,8%)(tabla 2).

En la población general, el riesgo de cáncer de ovario es inferior al 2%. La alteración del BRCA-1 parece elevarlo al 28-44% y la del BRCA-2 entre el 11-27% ⁽⁷⁾. En pacientes con cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años, la probabilidad de presentar un cáncer de ovario podría estar incrementada, pero los estudios actuales no permiten cuantificarla.

En varones, con escasa incidencia de cáncer de mama, la presencia de la mutación en el BRCA-2 eleva el riesgo de sufrirlo a un 6% a los 70 años. También parece apreciarse en este grupo portador de la mutación un incremento en la incidencia de cáncer de páncreas, aunque este hecho está por determinar ⁽⁷⁾.

¿Qué podemos ofrecer a las portadoras de mutaciones BRCA? (Consejo genético)

- Portadores de la mutación que aún no han desarrollado la enfermedad.

Dada la situación actual del desarrollo científico no contamos con medidas profilácticas eficaces, ni en el caso del cáncer de mama, ni en el de ovario. Estudios de quimioprevención en mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama parecen indicar un beneficio del tamoxifeno,

todavía no probado de manera contundente⁽¹⁹⁾. Aunque la mayor parte de las pacientes con SHCMO padecen neoplasias de mama con receptores hormonales negativos⁽²⁰⁾ (por lo cual el tamoxifeno sería inefectivo una vez establecido el tumor), el posible papel que juegan los estrógenos en la cancerogénesis podría justificar la continuación de estudios de quimioprevención. Los anticonceptivos orales parecen disminuir el riesgo de sufrir un cáncer de ovario. En un estudio de casos y controles con mujeres con mutación en BRCA se comunica una disminución del riesgo de sufrir cáncer de ovario del 60% con un tratamiento continuado con anticonceptivos orales de, al menos, 6 años⁽²¹⁾. Debido a que estas pacientes tienen riesgo aumentado también para sufrir cáncer de mama, podría darse el caso de que medidas que prevengan un tumor aumenten el riesgo de sufrir el otro.

Ante este panorama, algunos autores^(20,22) sugirieron la necesidad de tomar medidas más agresivas, como la mastectomía y ooforectomía bilateral, con la esperanza de que la extirpación de los tejidos origen de los tumores supusiera una solución definitiva. Pero por un lado, se han descrito tumores en tejidos ectópicos^(23,24) (por lo que no es una medida tan definitiva) y por otro, no podemos olvidar los perjuicios derivados de esta terapéutica basándonos en un riesgo. La mastectomía se recomienda en pacientes con grandes cambios fibroquísticos que dificulten un diagnóstico precoz⁽²²⁾. En cuanto a la ooforectomía, y teniendo en cuenta que la mayoría de casos de cáncer de ovario se producen en mayores de 45 años, parece más lógico propugnarla en mayores de 35 años o cuando los deseos genésicos de la mujer se hayan cumplido, hecho que, por otro lado, podría disminuir el riesgo de cáncer de mama.

Tampoco disponemos de medidas de eficacia claramente probada para el diagnóstico precoz de estas enfermedades. Para el cáncer de mama, los programas de detección precoz parecen ofrecer diagnósticos más tempranos. Esta precocidad diagnóstica ha demostrado un beneficio en estudios prospectivos y aleatorizados en mujeres mayores de 50 años⁽²⁵⁾, aunque no se ha podido demostrar en mujeres más jóvenes. De todos modos, las recomendaciones actuales según el Cancer Genetics Studies Consortium (organizado por el National Human Genome Research Institute) de EEUU y la EORTC⁽²⁰⁾ se basan en la autoexploración mensual, control clínico semestral o anual según los casos, y en la mamografía anual a partir de los 35 años (Ver tabla 3). En cuanto al cáncer de ovario, se han realizado estudios con ecografía transvaginal y CA 12.5 sin demostrar ventajas⁽²⁶⁾. En la actualidad se están testando nuevos marcadores, pero por el momento no disponemos de medidas eficaces en el diagnóstico precoz.

Dado que ninguna medida tiene beneficios sin perjuicios, ya que no debemos olvidar la ansiedad derivada de este diagnóstico, tenemos que abogar por el principio de autonomía una vez establecida una adecuada relación médico-enfermo que conlleve una información precisa, para aplicar la línea de actuación que a esa persona le parezca más adecuada.

- Pacientes con cáncer de mama y/o ovario:

La frecuencia elevada de segundos tumores en la mama contralateral, así como de recidivas o nuevos primarios en pacientes que han recibido un tratamiento conservador ha hecho que algunos autores preconizan que el tratamiento más adecuado para estas pacientes podría ser la mastectomía. Sin embargo, los interrogantes y opciones que cabría plantear no difieren de los de las mujeres de la población general y de nuevo se debe aplicar el principio de autonomía.

Perspectivas de futuro

Todavía es grande el desconocimiento sobre este tema y las soluciones actuales poco satisfactorias. Es obvia la necesidad de nuevas investigaciones para establecer claramente el significado de cada una de las mutaciones y cuáles presentan trascendencia clínica; es preciso conocer asimismo el riesgo que acompaña a cada mutación. Por último, hemos de encontrar mejores soluciones que ofrecer a estas pacientes tanto en el campo diagnóstico como en el de tratamiento; quizás el desarrollo de terapias de "sustitución génica", que ya son viables a nivel experimental con otros oncogenes como p53 o bcl-2, resuelva el problema planteando, eso sí, nuevos interrogantes.

Bibliografía

5. Hall JM, Lee MK, Newman B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684.
6. Narod SA, Feunteun J y Linch HD. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12q23. *Lancet* 1991;338:82-83.
7. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA-1. *Science* 1994; 266:66.
8. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA-2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088-2090.
9. Seitz S, Rohde K, Bender E et al. Strong indication for a breast cancer susceptibility gene on chromosome 8p12-p22 linkage analysis in German breast cancer families. *Oncogene*. 1997;14(6):741-743.
10. Bishop DT. BRCA1, BCRA", BCRA3...a myriad of breast cancer genes. *Eur.J.Cancer* 1994;30(12):1738-1739
11. Frank TS. Laboratory determination of hereditary susceptibility to breast and ovarian cancer. *Arch Pathol. Lab.Med* 1999; 123:1023-1026.
12. Couch JF, Deshano ML, Blackwood MA et al. BRCA-1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 1997;336:1409-1415.
13. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *J.Clin.Oncol.* 1996; 14:1730-1736.
14. Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA-1 breast and ovarian cancer susceptibility gene: implications for presymptomatic testing and screening. *JAMA* 1995;273:535-541.
15. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA-1 and BRCA-2 among Ashkenazi Jews. *N.Engl.J.Med.* 1997;336:1401-1407.
16. Helzlsouer KJ. Bad news-Good news: information about breast cancer risk following prophylactic oophorectomy. *J.Natl.Can.Inst.*1999;91:1442-1443.
17. Langston AA, Malone KE, Thompson JD et al. BRCA-1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N.Engl.J.Med.*1996;334:137-142.
18. Easton DF, Bishop DT, Ford D et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am J.Hum.Genet.* 1993; 52:678-701.
19. Diez Gibert O, Del Río E, Domenech M, et al: Mutaciones en el gen BRCA-1 en mujeres españolas jóvenes con cáncer de mama. *Med Clin (Barc)*1999;112:51-54
20. De la Hoya M, Caldés T, Vivancos R et al. BRCA-! Mutations in spanish breast families. Program and abstracts of the 22nd Annual St Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-11, 1999; San Antonio, Texas, Abstr 319.
21. Seynaeve C, Verhoog LC, Brekelmans CTM et al. The risk of contralateral Breast Cancer (CBC) in BRCA-1 mutation carriers is age dependent: implications for clinical decision making. Program and abstracts of the 22nd Annual St Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-11, 1999; San Antonio, Texas, Abstr 315.
22. Turner BC, Harrold E, Matloff E et al. BRCA-1/BRCA-2 germ-line mutations in locally recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy: implications for breast-conserving management in patients with BRCA1/BRCA2 mutations,*J. Clin.Oncol* 1999;17:3017-3024.

23. Fisher B, Costantino JS, Wickerham et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project P-1 study. *J.Natl.Cancer.Ins.* 1998;90(18):1371-1388.
24. Elledge RM. Risk management options for women with a BRCA-1 or BRCA-2 mutation. Program and abstracts of the 22nd Annual St Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-11, 1999; San Antonio, Texas. Plenary lecture III.
25. Narod SA, Risch H, Moslehi R et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N.Engl.J.Med.* 1998;339: 424-428.
26. Schrag D, Kuntz K, Garber JE et al. Decision analysis-effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA-1 or BRCA-2 mutations. *N.Engl.J.Med* 1997;336:1465-1471.
27. Karlan BY, Baldwin RL, López-Luesantos E, et al. Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1999;180:917-928.
28. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, et al: Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. *Cancer* 1993;71:2751-2755.
29. Guillem V, Llombart A. Screening del cáncer de mama. Avances y controversias. En Cruz-Hernandez JJ (Ed) Libro del Año. Oncología 1999. Cáncer de mama. Saned SA, Madrid 1999.
30. Urban N. Screening for ovarian cancer. We now need a definitive randomised trial.(letter). *BMJ* 1999;319:1317-1318.

Tabla 1. Riesgo de cáncer de mama contralateral en portadoras de BRCA-1 según edad al diagnóstico del primario⁽¹⁷⁾

| Edad al diagnóstico de primario | Riesgo a los 5 años (%) | Riesgo a los 10 años (%) |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <= 40 años | 20.5 | 27.1 |
| 41-50 años | 32.7* | 51.9 |
| 51-60 años | 4.4 | 14.5 |
| >= 60 años | 0 | 0 |

* Estos datos pueden estar influidos por el corto periodo de seguimiento del estudio (mediana de 47 meses)

Tabla 2. Recurrencias locales tras cuadrantectomía más radioterapia, según edad⁽¹⁸⁾

| Edad al diagnóstico | Frecuencia mutación BRCA (%) | Recurrencias |
|---------------------|------------------------------|--------------|
| < 40 años | 40% | 15 (29%) |
| 40-49 | 9% | 11(21%) |
| >49 | 3.8% | 26(50%) |

Tabla 3. Métodos de screening de cáncer de mama en pacientes portadoras de mutación BRCA

| Método diagnóstico/edad | EEUU | Europa |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Autoexploración | Si | Si |
| Edad de inicio | 21 años | No especificada |
| Exploración clínica | Si | Si |
| Edad de inicio | 25-35 años | No especificada |
| Mamografía | Si | Si |
| Edad de inicio/Frecuencia | Anual desde los 25-35 años | Cada 6 meses desde los 25-35 años |
| RMN | Investigacional | Investigacional |

El Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama en Andalucía. Informe preliminar

Carmen Escalera de Andrés. Arantxa Irastorza Aldasoro. Rafael Pereiro Hernández
Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicios centrales del Servicio Andaluz de Salud.

Correspondencia: A. Irastorza. Servicio de protocolos y procedimientos asistenciales
SSCC del SERVICIO ANDALUZ DE SALUD
Avda. Constitución 18
41071 SEVILLA

El Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama en Andalucía comenzó sus actividades en el año 1995 con el objetivo de disminuir la mortalidad por dicha enfermedad al menos en un 30% tras un período de más de siete años tras el inicio de las actividades, detectando tumores en estadios precoces y mejorar la calidad de vida de las mujeres diagnosticadas y tratadas al poder ofrecerle tratamientos quirúrgicos conservadores.

Dicha disminución de la mortalidad puede conseguirse realizando mamografías periódicas a mujeres en una determinada franja de edad.

En Andalucía se realizan estudios mamográficos cada dos años (mamografía en doble proyección craneo-caudal y oblícuo mediolateral) a todas las mujeres entre 50 y 65 años residentes en la Comunidad Autónoma a las cuales se cita de forma personalizada a través del Padrón Municipal. Los estudios mamográficos son leídos después por dos radiólogos distintos (doble lectura) y de dicha lectura pueden desprenderse tres conductas posibles: **citación a los dos años** si no se ha encontrado ninguna anomalía o se detecta patología claramente benigna, **citación a los seis meses** en caso de encontrarse una serie de lesiones que están claramente descritas en el protocolo de lectura **derivación al hospital** a las mujeres que precisan algún tipo de estudio complementario o tratamiento.

Este es un Programa de gran complejidad dado que la población diana es muy numerosa (550.000 mujeres) distribuida en municipios muy dispersos y en un ámbito territorial amplio. Por otra parte en el diagnóstico y tratamiento de la patología mamaria están implicados gran variedad de profesionales y para realizar actividades de detección precoz, se precisan además numerosos recursos materiales: mamógrafos, reveladoras, ordenadores, impresoras y recursos humanos: Radiólogos, Técnicos Especialistas en Radiodiagnóstico, Auxiliares Administrativos, etc. Es preciso, además, realizar una amplia labor de coordinación ya que por sus características, el Programa necesita la implicación de los profesionales de Atención Primaria sobre todo en la fase de sensibilización y captación y más que nunca se hace necesario el buen funcionamiento de las Unidades de Patología Mamaria y establecer claramente el circuito y flujos de información para poder disponer de los datos necesarios para una evaluación que permita conocer si las actividades están contribuyendo a conseguir esa disminución de la mortalidad que sólo va a poder ser medida a largo plazo.

Una vez en el hospital de referencia, es preciso que quede claramente establecida la puerta de entrada de las mujeres procedentes del Programa y la figura y funciones de los coordinadores tanto hospitalarios como extrahospitalarios.

En cuanto a esta puerta de entrada el Servicio que ha demostrado ser más eficaz en este sentido es el Servicio de Radiodiagnóstico y aunque al principio existieron diversas modalidades en los hospitales, de forma espontánea todos han adoptado esta solución, la pertinencia de esta medida la refrenda el hecho de que más del 80% de las pruebas solicitadas cuando la mujer acude al hospital corresponden al mencionado Servicio, con lo que se agiliza bastante el proceso de diagnóstico y tratamiento.

El perfil de los coordinadores tanto intra como extrahospitalarios es variado quedando patente que el rendimiento depende más de la actitud del profesional hacia el programa que de su relación con determinada especialidad.

La propia complejidad del Programa ya indicada, hace que la implantación a todo el territorio de la Comunidad deba hacerse de forma progresiva
Los objetivos marcados en cuanto a extensión fueron:

| | |
|-------------|-------------|
| 1996 | 23% |
| 1997 | 25% |
| 1998 | 45% |
| 1999 | 65% |
| 2000 | 100% |

Por la misma razón, se necesitan diversas modalidades de Unidad de Exploración:

Existen Unidades de Exploración fijas apropiadas para núcleos urbanos que dan posibilidad de acceso a 20.000 mujeres, las Unidades móviles utilizadas para áreas rurales dispersas que pueden dar cobertura hasta 30.000 mujeres y por último se pueden utilizar los mamógrafos existentes en los Hospitales Comarcales para ofrecer la exploración a las mujeres de los municipios cercanos a ellos. En algunas localizaciones las actividades se llevan a cabo en colaboración con la Asociación Española Contra el Cáncer.

A finales de 1999, están en funcionamiento un total de 19 Unidades que dan posibilidad de acceder al Programa a un total de 360.000 mujeres lo que constituye el 65,45% de la población diana.

Independientemente de los resultados que se van obteniendo la puesta en marcha del Programa ha supuesto una serie de beneficios:

- Se garantiza la equidad para beneficiarse de la detección precoz ya que:
Con la citación personalizada se puede llegar a las mujeres que habitualmente no son usuarias de los Servicios Sanitarios.
Con la existencia de Unidades Móviles, se garantiza la oferta del Servicio en Municipios rurales muy dispersos.
Se garantiza la realización de la prueba de screening a todas las mujeres residentes en la Comunidad Autónoma independientemente de su afiliación a la Seguridad Social.
- La puesta en marcha del Programa ha propiciado el desarrollo de las Unidades de Patología Mamaria de los hospitales, imponiendo una forma de trabajar más adecuada y del agrado de los profesionales.
- Se ha dotado de mamógrafo con estereotaxia a los hospitales andaluces, estando en la actualidad en funcionamiento este medio diagnóstico en la práctica totalidad de los centros hospitalarios. En estos momentos todos los hospitales del SAS disponen de mamógrafo.
- Asimismo, se están incorporando otros medios diagnósticos más avanzados como la estereotaxia digital, mamografía digital, etc.

Un aspecto fundamental para el desarrollo de las actividades es la existencia de un consenso entre todos los profesionales en cuanto a las actitudes diagnósticas y terapéuticas en los tumores diagnosticados a través del Programa, lo que ha favorecido la organización de diversas reuniones en esta línea de trabajo:

I Reunión de Consenso en Radiodiagnóstico. Isla Antilla (Huelva)
Diciembre de 1996.

I Reunión de Consenso en Cirugía y Anatomía Patológica. Úbeda (Jaén). Mayo de 1997.

I Reunión de Consenso en Oncología Médica y Radioterápica. Bubión (Granada). Diciembre de 1997.

I Congreso de Detección Precoz del Cáncer de Mama. Cádiz. Diciembre de 1998.

II Reunión de Consenso en Cirugía y Anatomía Patológica. Antequera (Málaga). Noviembre de 1999.

- Esta prevista la celebración de:

II Reunión de Consenso en Radiodiagnóstico. Chiclana (Cádiz). Marzo de 2000.

II Reunión de Consenso en Oncología Médica y Radioterápica. Córdoba. Marzo 2000.

II Congreso de Detección Precoz del Cáncer de Mama. Marbella. Noviembre de 2000.

Enero de 2000. Dirección General de Asistencia Sanitaria
Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía

Unidades de exploración mamográfica. Año 1996

| Unidad | Fecha comienzo | Tipo | Hospital de referencia |
|---------------|-----------------------|-------------|-------------------------------|
| Cádiz | 06/03/95 | Fija/SAS | Puerta del Mar |
| Jaén | 29/03/95 | Fija/SAS | Ciudad de Jaén |
| Almería | 30/03/95 | Fija/AECC | Torrecárdenas |
| Huelva | 06/04/95 | Fija/AECC | Juan Ramón Jiménez |
| Costa del Sol | 01/07/96 | Fija/AECC | Costa del Sol |
| Málaga | 01/09/96 | Fija/AECC | Carlos Haya |

Unidades de exploración mamográfica. Año 1997

| Unidad | Fecha de comienzo | Tipo | Hospital de referencia |
|--------------------------------|--------------------------|-------------|-------------------------------|
| Distrito Macarena (Sevilla) | 22/01/97 | Fija/AECC | Virgen Macarena |

Unidades de exploración mamográfica. Año 1998

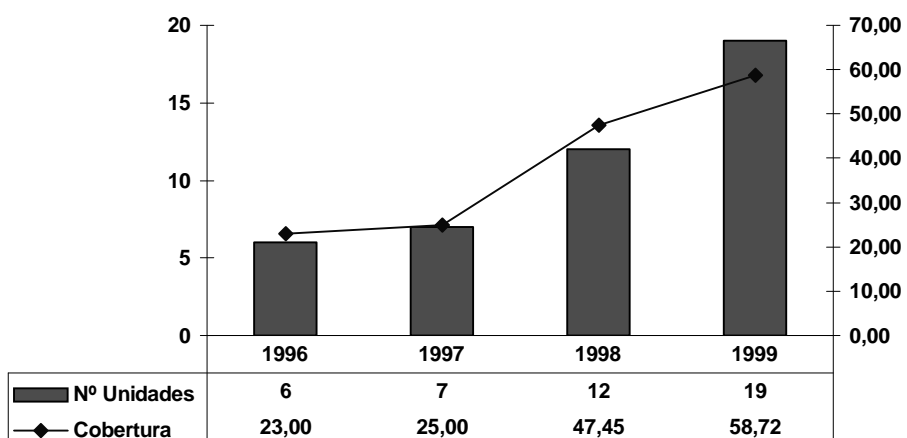
| Unidad | Fecha de comienzo | Tipo | Hospital de referencia |
|-----------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------|
| Bahía de Cádiz | 04/05/98 | Móvil /SAS | Puerto Real |
| Algeciras | 01/06/98 | Fija/SAS | Punta de Europa |
| Granada 1 | 13/07/98 | Fija/SAS | San Cecilio |
| Granada 2 | 02/09/98 | Fija /AECC | Virgen de las Nieves |
| Área Norte de Córdoba | 26/X/98 | Hospital Comarcal | Valle de los Pedroches |

Unidades de exploración mamográfica. Año 1999

| Unidad | Fecha de comienzo | Tipo | Hospital de referencia |
|---------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------|
| La Línea | Octubre 99 | Hospital Comarcal | La Línea |
| Córdoba | 05/04/99 | Fija/SAS | Reina Sofía |
| Axarquía | 03/05/99 | Móvil/SAS | La Axarquía |
| Axarquía | 03/05/99 | Hospital Comarcal | La Axarquía |
| Lucena/Cabra | Octubre 99 | Móvil/AECC | |

| | | | |
|------------|--------------|-------------------|-------|
| | | | Cabra |
| Área Osuna | Noviembre 99 | Hospital Comarcal | Osuna |
| Écija | Noviembre 99 | Hospital Comarcal | Écija |

**EVOLUCIÓN DEL PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DEL
CÁNCER DE MAMA. ANDALUCÍA 1.995-1.999**



Condrosarcoma desdiferenciado: Correlación radiopatológica a propósito de un caso

Blanco Eguren, G.; Bernal Ruíz, A.I.* ; Villar Pastor, C.M.*; García de la Oliva, T.
Servicio de Radiodiagnóstico H.R. Carlos Haya.

*Servicio de Anatomía Patológica H.R. Reina Sofía

Palabras Clave: Condrosarcoma desdiferenciado. Hallazgos radiológicos. Anatomía patológica.

Resumen

El condrosarcoma desdiferenciado es un tumor óseo primario caracterizado por la existencia de un tumor cartilaginoso de bajo grado junto con un sarcoma de alto grado. Aportamos un nuevo caso de condrosarcoma desdiferenciado en el que se analiza la correlación radio-histopatológica de esta entidad.

Caso Clínico

Mujer de 68 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que presenta una historia de insidioso en cadera izquierda que no

En la radiografía convencional de fémur izquierdo un área central de

Fig.1- Lesión calcificada en diáfisis de fémur izquierdo. Se observan zonas líticas sin calcificación (flechas) que corresponden a focos de condrosarcoma

En la biopsia de la tumoración se demuestra la existencia de un condrosarcoma de bajo grado junto con islotes celulares de fibrosarcoma de características anaplásicas, estableciendo el diagnóstico de condrosarcoma desdiferenciado (Fig.2).

La paciente fue intervenida quirúrgicamente con resección del tumor primario y sometida seguidamente a quimioterapia adyuvante. A pesar de tratamiento, la enfermedad metastásica 10 meses después del



Fig.1- Lesión calcificada en diáfisis de fémur izquierdo. Se observan zonas líticas sin calcificación (flechas) que corresponden a focos de condrosarcoma

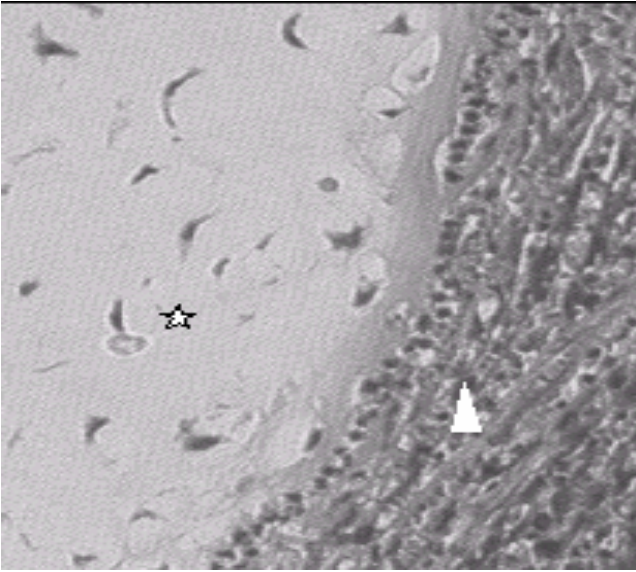


Fig.2- Hallazgos patológicos. Separación abrupta entre el condrosarcoma de grado I (estrella), y el sarcoma anaplásico (punta de flecha). Obsérvese las células con

Discusión

El término condrosarcoma desdiferenciado fue utilizado por vez primera por Dahlin y Beabout en 1971 para describir un tumor primario óseo compuesto por la coexistencia de focos indiferenciados de condrosarcoma junto con un tumor cartilaginoso de bajo grado o en el límite (1). Su importancia radica en su frecuencia de aparición (aproximadamente en un 10% de todos los condrosarcomas convencionales), en su carácter agresivo y, finalmente, en su mal pronóstico (2).

El condrosarcoma desdiferenciado se presenta habitualmente entre la 5ª y 7ª décadas de la vida, no mostrando diferencias en cuanto al sexo. El síntoma de presentación más frecuente es el dolor, aunque también puede debutar como tumoración de partes blandas y fracturas patológicas.

Las localizaciones más frecuentes de este tumor son las mismas que en el condrosarcoma convencional: fémur, húmero y pelvis.

Radiológicamente consiste en una lesión lítica con un patrón moteado de destrucción ósea. Pueden existir áreas parcialmente calcificadas junto con otras sin focos de calcificación, permeativas, que corresponden a las zonas más agresivas. El diagnóstico viene dado por la coexistencia de estos dos patrones radiológicos (Fig. 1). La RM puede jugar un papel importante en la detección precoz, así como en la valoración de la afectación de tejidos blandos adyacentes (3 y 4).

Anatomopatológicamente, esta entidad se describe como un condrosarcoma convencional de bajo grado junto con un sarcoma altamente agresivo anaplásico. Las características del componente anaplásico primario pueden corresponder a un fibrosarcoma, un osteosarcoma, un histiocitoma fibroso maligno, u otros raros tipos de sarcomas (leiomiomas, rhabdomiomas y tumor de células gigantes). (Fig. 2). Típicamente existe una transición abrupta entre los dos tipos celulares. La hipótesis fisiopatológica más aceptada, es que los dos componentes se originan de dos diferentes clones primitivos celulares (5).

El condrosarcoma desdiferenciado tiene un mal pronóstico. Frassica et al. documentaron una supervivencia a los 5 años del 10.5% en una serie de 78 pacientes. Mientras sólo un pequeño porcentaje de los condrosarcomas convencionales produce metástasis, el condrosarcoma desdiferenciado sí que metastatiza, la mayoría de las veces en el pulmón (6).

Bibliografía

1. - Dahlin DC, Beabout JW. Dedifferentiation Low-grade Chondrosarcoma. Cancer 1971; 28:461-6.
2. - Resnick D. Tumors and tumors-like lesions of bone. Diagnosis of bone and joint disorders; 1988; 3773.
3. - Mercuri M, Picci P. Dedifferentiated chondrosarcoma (Review). Skeletal Radiology 1995; 24(6):409-16.
4. - De Lange E, Pope T. Dedifferentiated chondrosarcoma. Radiology 1986; 160:489-492.
5. - McCarthy EF, Dorfman HD. Chondrosarcoma of bone with dedifferentiation. Hum. Pathol. 1982; 13:36-40.
6. - Frassica FJ, Unni KK. Dedifferentiated chondrosarcoma. J. Bone Joint Surg. 1986; 68A:1197-205.

Lip cancer: base of skull spread. A case report.

José Luis Monroy Antón. Miguel Soler Tortosa¹. Milagros López Muñoz²

1 Servicio de Oncología Radioterápica Fundación Jiménez Díaz. Madrid

2 Servicio de Oncología Radioterápica Hospital de Alcira. Valencia

RESUMEN:

El cáncer de labio es una patología relativamente frecuente en nuestro medio. Su diseminación linfática, por contra, no lo es tanto, y menos aún lo son otras formas de progresión de la enfermedad, tales como la invasión perineural y la extensión hacia la base del cráneo.

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de cáncer de labio, que recibió en un principio tratamiento quirúrgico local. Posteriormente, presentó una recidiva a nivel ganglionar cervical, la cual fue tratada de nuevo con cirugía y más tarde con radioterapia. En el curso de la irradiación, el paciente presentó una serie de síntomas, que llevaron a su ingreso y al posterior descubrimiento de una invasión tumoral de la base del cráneo.

Queremos llamar la atención sobre este tipo de diseminación tumoral tan poco frecuente, y sobre la dificultad que entraña el poder hacer un diagnóstico preciso de recidiva y extensión de la enfermedad, en una zona anatómica que ya ha sido desestructurada en gran parte por la aplicación de diferentes tratamientos.

Palabras clave: cáncer de labio; diseminación; invasión perineural.

SUMMARY:

Lip cancer is a relatively frequent pathology in our environment. The lymphatic spread is not as frequent, and even less another forms of progression of this illness, such the perineural invasion, or the dissemination to the base of the skull. We present a case-report of a patient diagnosed of lip cancer, who underwent local surgical resection. Subsequently, he developed a cervical ganglionic relapse, which was treated again with surgery and later with postoperative radiotherapy. In the course of irradiation, the patient presented symptoms, which conduced to his admission to hospital and the later discovery of the tumoral invasion of the skull base. We want to call your attention over this pattern of tumoral spread not very often seen, and also the difficulty for making an accurate diagnosed of relapse, in an anatomical region, which has been desestructured for the application of different treatments. **Keywords:** lip cancer; spread; perineural invasion.

INTRODUCCION:

El cáncer de labio inferior es una patología relativamente frecuente en nuestro medio, fundamentalmente en varones (con una relación V/M de 12/1) y relacionada con factores como el tabaco, el alcohol o la exposición solar (7). La diseminación linfática es infrecuente, desarrollándose en aproximadamente el 5 al 20% de los pacientes según distintas series, incluso en cuellos clínicamente negativos (6,9,11,12,13,15). Existen otras formas de progresión de la enfermedad, poco habituales y que no parecen relacionarse con el tamaño tumoral. Una de ellas es la invasión perineural de la zona mandibular, y en especial la extensión del tumor a lo largo del nervio mental (rama del V par), a través del foramen mandibular de dicho nervio (2,14). Las metástasis a distancia son muy raras.

CASO CLINICO:

Varón de 65 años, que es remitido a consulta de Cirugía Maxilofacial por lesión en labio inferior, dolorosa, rebelde a tratamientos previos. En la exploración realizada presentaba una lesión ulcerada en línea media de labio inferior, de un cm. de diámetro, sin adenopatías palpables, por lo que su estadio clínico fue T1, N0. Es intervenido quirúrgicamente, realizándose extirpación amplia de la lesión, con reconstrucción de la zona. La anatomía patológica se informó como carcinoma epidermoide de alto grado, que infiltraba en profundidad alcanzando músculo estriado. Los bordes quirúrgicos no se encontraban afectados. A los nueve meses consulta de nuevo por presentar desde hacía unas semanas una tumoración en región submaxilar. A la exploración, se palpaba una masa indurada en toda la región submentoniana, y otras a nivel submaxilares y laterocervicales, realizándose PAAF, que fue positiva para carcinoma epidermoide. Fue intervenido quirúrgicamente, practicándose vaciamiento ganglionar cervical bilateral y extirpación del vientre anterior del músculo digástrico por aparente infiltración. La anatomía patológica de esta pieza fue descrita como: "Vaciamiento derecho con metástasis de carcinoma epidermoide pseudoangiosarcomatoso en 14 de los 45 ganglios aislados; vaciamiento izquierdo con metástasis de carcinoma epidermoide pseudoangiosarcomatoso en 6 de 35 ganglios; infiltración interfascicular del músculo suprahioides".

Con este diagnóstico fue remitido al Servicio de Oncología Radioterápica, donde inició tratamiento postoperatorio sobre volumen quirúrgico cervical bilateral, a través de tres haces, lateral izquierdo, lateral derecho y anteroposterior, isocéntricos y asimétricos. En la cuarta semana de tratamiento, el paciente aquejaba disfagia y odinofagia, con irradiación a zonas laterales del cuello, región cervical alta y porción anterior del tórax. Igualmente refería un episodio aislado de diplopia, que remitió en breve tiempo, no se repitió en días posteriores y no se acompañó de otra sintomatología neurológica. La exploración física general y neurológica fueron normales, por lo que el cuadro se explicó parcialmente como secundario al tratamiento radiante, y, por tanto, se instauró tratamiento con corticoides y con radioprotectores.

Dos semanas después, y aún en el curso de irradiación, el paciente sufre un empeoramiento en su estado, consistente en visión borrosa, diplopia, dolor cervical irradiado a cráneo, y cefaleas intermitentes. La exploración física en estos momentos fue sensiblemente normal, a pesar de lo cual se solicitó RNM cerebral y estudio oftalmológico. Poco antes de la realización de estas pruebas, acude a urgencias, refiriendo disfagia, odinofagia, episodios de diplopia y sensación vertiginosa con giro de objetos. En la exploración sólo se observa una dudosa disminución del campo visual temporal izquierdo. La analítica de rutina y la radiografía de tórax no mostraron datos de anormalidad. En la TAC craneal de urgencias (fig. 1) se objetiva una tumoración intra y paraselar izda, y retroselar, que produce destrucción ósea, afectando a la punta del peñasco del lado izdo. y a la porción superior del clivus, que tras la inyección de contraste presenta captación moderada; compatible con tumoración extra-axial.

El paciente es ingresado para completar estudio y tratamiento, presentando en planta un empeoramiento muy acelerado de su estado general, y falleciendo a los dos días. Se requirió necropsia que no fue aceptada por los familiares.

DISCUSION:

El carcinoma epidermoide de labio inferior es un proceso de crecimiento local de inicio, con progresión a los ganglios regionales (6,13). Una extensión infrecuente de la enfermedad es la invasión neural de las ramas próximas al tumor, lo que le confiere un signo de mal pronóstico (1,5,13). El nervio que con mayor frecuencia se ve implicado es el mentoniano (2,3,7), y el dolor mandibular y las alteraciones sensitivas de la zona son los síntomas más comunes (4,10). Desde esta localización, el tumor se propaga a lo largo de la mandíbula, llegando a destruir el canal alveolar inferior. La

supervivencia tras objetivarse afectación neural se ve ensombrecida, pero es muy variable, yendo desde pocos meses a varios años, siendo el curso por lo general ominoso (3,5).

El diagnóstico en estos casos puede verse diferido por la dificultad que supone distinguir los síntomas secundarios al proceso y los que concurren como consecuencia de las terapias aplicadas (cirugía, radioterapia). Si se sospecha esta situación, los Rx de mandíbula (Pantorex) pueden poner de manifiesto un estrechamiento del foramen mental, y la TAC y RM consolidar dicha apreciación (2,7,8). En el caso que nos ocupa, a pesar de no disponer de necropsia, pensamos que se ha producido una infiltración perineural del nervio mentoniano, con posterior extensión al canal mandibular y ascendiendo por la 3ª rama del trigémino, alcanzar la base del cráneo, destruyendo el hueso e invadiendo la cavidad craneal, al igual que se describe en distintas publicaciones (1,4,8). A la vista del presente caso queremos llamar la atención sobre esta posible evolución que, aunque infrecuente, su sospecha puede ponernos en la vía de un diagnóstico precoz y un tratamiento más oportuno.

BIBLIOGRAFIA:

1. - Anderson C, Krutchoff D and Ludwig M: Carcinoma of the lower lip with perineural extension to the middle cranial fossa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990, May; 69 (5):614-618.
2. - Bagatin M, Orihovac Z and Mohammed A M: Perineural invasion of the lower lip. *J. Craniomaxillofac Surg.* 1995 Jun; 23 (3):155-159.
- 3 - Ballantyne, Mc Carten and Ibañez: The extension of cancer of the head and neck through peripheral nerves. *Am J Surg.* 1963; 106, 651ss.
- 4 - Banerjee TK and Gottschalk PG: Unusual manifestations of multiple cranial nerve palsies and mandibular metastasis in a patient with squamous cell carcinoma of the lip. *Cancer* 1984. Jan 15; 53(2):346-348.
5. - Byers RM, O'Brien J and Waxler J: The therapeutic and prognostic implications of nerve invasion in cancer of the lower lip. *Int J Rad Onc Biol Phys.* 1978, 4; 215-217.
6. - Califano L, Zupi A, Massari P and Giardino C: Lymph-node metastasis in squamous cell carcinoma of the lip. A retrospective analysis of 105 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1994. Dec, 23 (6PT1): 351-355.
7. - Hell B and Freitag V: Lower lip carcinoma. Infiltration of the mandible along the mental nerve. *J Craniomaxillofac Surg.* 1988. Feb; 16(2);76-79.
8. - Laine FJ, Braun IF, Jensen ME, Nadel L and Som PM: Perineural tumor extension through the foramen ovale: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1990. Jan; 174(1): 65-71.
9. - McGregor GI, Davis NL and Hay JH: Impact of cervical lymph node metastases from squamous cell cancer of the lip. *Am J Surg.* 1992. May; 163(5):469-471.
10. - Mickalites CJ and Rappaport I: Perineural invasion by squamous-cell carcinoma of the lower lip. Review of the literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978 Jul; 46(1):74-78.
11. - Nuutinen J and Karja J: Local and distant metastases in patients with surgically treated squamous cell carcinoma of the lip. *Clin Otolaryngol.* 1981 Dec; 6(6):415-419.
12. - Sack JG and Ford CN: Metastatic squamous cell carcinoma of the lip. *Arch Otolaryngol.* 1978. May; 104(5):282-285.

13. - Schantz SP, Harrison LB and Forastiere AA: Cancer of the head and neck. En: De Vita. Cancer. Principles and practice of Oncology. Ed. Lippincott-Raven , 5th ed. 1997. 773-775.

14. - Schmitseder R and Dick H: Spread of epidermoid carcinoma of the lip along the inferior alveolar nerve. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1977. Apr;43(4):517-520.

15. - Solan MJ, Brady LW, Binnick SA and Fitzpatrick PJ: Skin. En: Pérez CA: Principles and practice of radiation oncology. Ed. Lippincott-Raven. 1998. 734.

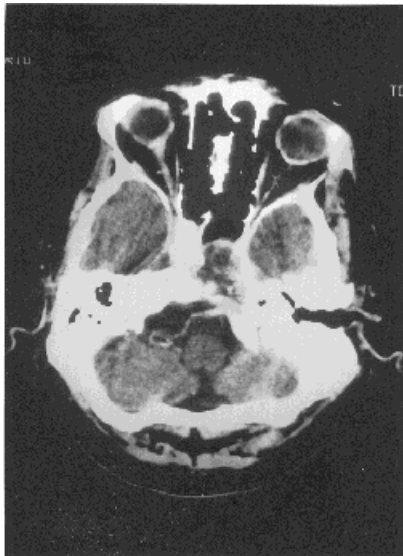


Figura 1



Figura 2

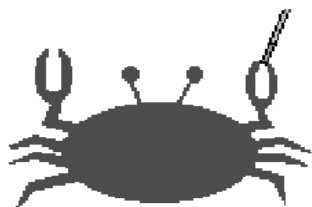
Zona de Exploración

Un Servicio para navegantes de salón

| | |
|---------------------------------|--|
| Accesos para Oncología | Links de Oncología de Interés General: <i>UICC:</i> http://www.uicc.ch/ <i>ASCO 99:</i> http://www.conference-ast.com/asco/lecture_frame.htm <i>PDQ:</i> http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/pdqphysp.menu.html <i>EORTC (Telescan):</i> http://telescan.nki.nl/spanish/index.html <i>Oncolink (Univ. Pennsylvania):</i> http://oncolink.upenn.edu/resources/ <i>Ovid (con clave permite acceso a texto completo):</i> http://trial.ovid.com/ <i>Medline (pagina del Dr. Félix):</i> http://195.152.9.7/drfelix/ <i>Tasas de Prevalencia del Cáncer en USA:</i> http://www.nci.nih.gov/admin/fmb/prevalen.htm <i>Publicaciones C. Mayo:</i> http://www.mayo.edu/healthinfo/profess.html |
| Enlaces Utiles | |
| Herramientas de Internet | |
| Acceso al SAS | |
| Hospitales | ORGANISMOS: <i>Escuela Andaluza S.P.:</i> http://www.easp.es/index.htm <i>Junta de Andalucía:</i> http://www.junta-andalucia.es/ <i>Centro Cochrane Español:</i> http://linux.chpt.es/cochrane/ <i>Food and Drug Administration:</i> http://www.fda.gov/ <i>Ministerio de Sanidad:</i> http://www.msc.es/home.htm <i>Instituto carlos III:</i> http://www.isciii.es/ |
| Cultura, Viajes | |
| Curiosidades | Utilidades INTERNET: <i>“Bajarse” Juegos:</i> http://download.cnet.com/ <i>Utilidades Internet:</i> http://www.mcli.dist.maricopa.edu/tl/index.html <i>Ponga un contador:</i> http://www.servicont.com/ <i>Herramientas:</i> http://ciudadfutura.com/internet-gratis/gragratias.htm |
| Negocios | <i>Si encuentra links interesantes, enviar a:</i> breton@altavista.net ¡Ya se dispone de la publicación “on line” de Archivos! ubicación temporal: http://www.carloshaya.net/biblioteca/ y vea “Noticias” |
| Y Otras cosas | |

Zona de Exploración

Un Servicio para n@vegantes de salón



Directorio e-mail.

Pretendemos crear un listado de direcciones de correo electrónico de los especialistas activos en Oncología en la Comunidad Autónoma. Enviadlas a la Redacción, por favor. En este número aparecen algunas

Servicios de conexión y Utilidades Gratis.

Cada día hay más donde elegir. Se van añadiendo ofertas de RDSI, aunque parece que la "clave está en el Cable (Supercable y ONO).. Recordamos que hay Industrias que ofrecen servicios a la profesión médica, como los conocidos **Nacom Med** (www.nacom.es) y también en **Onconet**: (<http://www.farmanet.com/onconet/>).

Quede bien con sus hijos: Consulte en esta Web: <http://totalgames.net/PSX/PSXtips.html>, y sopleles la solución cuando se atranquen en las pantallas de la "Play".

Información Católica: En las páginas de la C. del Vaticano: <http://www.vatican.va/>

Portal recomendado: La Biblioteca del Complejo Hospitalario "Carlos Haya", de Málaga, tiene una excelente página con muchos recursos. Se sorprenderá: <http://www.carloshaya.net/> Aquí está "hospedada" provisionalmente la página de "Archivos"

Datos: En ocasiones se precisan datos estadísticos de población o actividad, para elaborar una memoria, aportar bibliografía, etc. El I. de Estadística de Andalucía está en: <http://www.iea.junta-andalucia.es/>. Si deseamos una consulta al I. Nacional de Estadística: <http://www.ine.es/>.

Libros: Es saludable leer de vez en cuando algo que no sea Medicina. La Universidad Autónoma de Madrid nos ofrece sus recursos en <http://www.biblioteca.uam.es/paginas/>

Viajes: En www.thetravel.net/ encontrará un directorio mundial de turismo, con calificaciones de los usuarios. Otra página importante es. www.travel.org/

Negocios: Más direcciones para los inversores: "Bolsalink": <http://www.arrakis.es/~miovega/bolsalinks/>. Para tomar el pulso a la Bolsa de Madrid: <http://www.bolsamadrid.es/>. Subastas de todo tipo: <http://members.tripod.com/guezval/subastasweb.htm>.

Ocultismo: ¿ Está preocupado por el futuro? . Vea que dice M. De Nostradamus en <http://www.ciudadfutura.net/tarot/nostradamus/>. Si prefiere acercarse al mundo de las Sociedades Secretas, vea <http://www.rosicrucian.com/>

¡ Como ya se sabe, hay para todos los gustos en la Red de Redes ¡

NOTICIAS

ONCOLOGIA EN LA COMUNIDAD



Actividades en Andalucía:

Entre el mes de Eneo y Abril se celebra en Málaga un *Curso de Oncología para médicos generales*, auspiciada por la ESO y SAC y organizada la Universidad de dicha ciudad. En Sevilla, se celebró un nuevo *Curso Avanzado de Oncología*, los días 30 y 31 de Marzo. Ofreceremos su contenido en próximos números.

Becas y ayudas:

Becas FISS: Los modelos de petición pueden obtenerse por Internet, en la pagina del *Instituto Carlos III*. (<http://www.isciii.es/>)

Fundaciones:

La SAC tambien convoca sus propias becas, y en breve se comunicará las condiciones a los Socios. Para mayor infromación, contactar con el Dr.Pastor, en la Secretaría.

CONGRESO DE LA SAC, RONDA, 20 y 21 DE OCTUBRE. Organiza H. Clínico de Málaga. Informacion: Tf 952.60.37.08



Correo del Lector:

Parece que han existido problemas para la distribución de "Archivos" . Confiamos que el num. 3 no corra esta suerte, y que se propicie el intercambio de opiniones. Nos gustaría ver algo de polémica sobre el tema del "intrusismo intraprofesional" o de la "Medicina complementaria".

¿Y qué os parece que los Hospitales se conviertan en "Fundaciones".....

Invitamos de nuevo a escribir a todos aquellos que quieran comentar algo sobre los temas aparecidos en *Archivos*.

Epoca de elecciones.

Y de promesas. Es muy interesante eso de la cama individual, y del saneamiento económico, de mejorar la lista de espera, pero ya conocemos lo que suele ocurrir con las promesas electorales. Cuando este número vea la luz, ya sabremos quienes administrarán en España y Andalucía, respectivamente.

¿Cambiarán algo las cosas para la Oncología? Dicen que la esperanza es lo último que se pierde.

Archivos A. de Cancerología. - Normas de Publicación

Se prefieren originales en formato electrónico, preferiblemente Word (6.0 o 97) o Pm6. Se aceptan otros formatos compatibles, aunque es mejor consultar. Se recomienda enviar también una copia en papel. La extensión de cada artículo no debe ser superior a 5 páginas a doble espacio con tipo de letra a 11 o 12 puntos, excluyendo tablas y gráficos, que se adjuntarán en un archivo distinto, en formato asimismo compatible. Todos los discos o manuscritos deben ir debidamente identificados. Se enviarán preferentemente por correo electrónico al Redactor-Jefe (*breton@altavista.net*) o a cualquier miembro del Equipo de Redacción. Se efectuará acuse de recibo de los mismos.

Es aconsejable atenerse a las normas usuales de publicación en Medicina, aunque se admite cualquier otra que sea habitual en otras disciplinas, con la excepción de que la bibliografía se citará siempre al final del artículo.

Los originales y revisiones pueden incluir un resumen inicial, y palabras clave. Los autores deben indicar el modo de contacto con ellos (correo ordinario o electrónico, fax, Tf., etc.). Por el momento el equipo de redacción no puede enviar galeras de prueba a los autores, y se reserva el derecho de modificar la ortografía o gramática de los originales, respetando siempre escrupulosamente el sentido y contexto de los artículos. Se procurará remitir al primer autor, o al mencionado como corresponsal, ejemplares del número en que se publique su artículo.

CORREO ELECTRONICO DE NUESTROS COLABORADORES Y AMIGOS

| Nombre y Cargo | E-mail | Dirección, Tf |
|--|---|--|
| Juan J. Bretón Redactor Jefe de "Archivos" | breton@altavista.net | S. Oncología. H. Carlos Haya, Málaga 952 - 645833 |
| J. Antonio Virizuela Consejo Editorial | Med006776@nacom.es | S. Oncología Hospital de Jerez. 956 - 358047 |
| Agustí Barnadas Molins | barnadas@ns.hugtip.scs.es | S. Oncología. H. German Trias i Pujol. Badalona |
| María Die Trill Psicóloga Clínica | psionc@radonc.hggm.es | U. de Psico-Oncología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. 91- 586 6736 |
| Pedro Pastor Secretario de la SAc | ppastorg@ene.es | S. Oncología. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla |
| Rafael Trujillo Vilchez Socio de la SAC | rafaeltruj@yahoo.com rafaeltrujillo@airtel.net | S. Oncología. Hospitotal de Algeciras. |
| Rafael López López, Colaborador de "Archivos" | rlopez@ene.es | Oncología Médica. C. Hospitalario Universitario. Hospital de Conxo Santiago de Compostela 981 540500 |
| Jose Luis Monroy Anton Colaborador de "Archivos" | becquer13@latinmail.com | Radioterapia. Fundación J. Díaz, Madrid- 91 – 639 28 96 41 |
| Arantxa Irastorza Aldasoro Programa Detección Precoz Cáncer de Mama | airastorza@sc.sas.cica.es | Servicios Centrales del SAS. |
| Miguel Soler Tortosa Colaborador de "Archivos" | msoler@fjd.es | Radioterapia. Fundación J. Díaz, Madrid- 91 – 639 28 96 41 |
| Carmen Martínez Registro de Tumores. Granada | carmen@easp.es | E. A. De Salud Pública. Campus de Cartuja 958 – 16 10 44 |
| Jorge Contreras Martínez Colaborador "Archivos" | Contrer@hch.sas.cica.es | Radioterapia. H. Carlos Haya, Málaga. |
| Ricardo Sánchez-Escribano. Colaborador de "Archivos" | ricarsan@ene.es | H. Virgen Macarena, Sevilla |

Si observa algún dato erróneo, por favor, avísenos.

DE INTERÉS...

Noticias recientes y breves del ámbito oncológico, que, por su importancia, creemos deben ser ampliamente difundidas entre los miembros de nuestra La S.A.C.

La axina puede servir para tratar genéticamente ciertos tipos de cáncer

La introducción de esta sustancia intacta en las células cancerígenas del hígado provoca la muerte celular de las células malignas. Un estudio publicado en la última edición de la revista *Nature Genetics*, dirigido por el doctor Yusure Nakamura, de la Universidad de Tokio, ha encontrado la clave genética de lo que podría convertirse en el tratamiento contra el cáncer de hígado y el cáncer de colon. Los autores de la investigación informan sobre un nuevo componente celular, la axina, que es un regulador negativo de la beta-catenina y que está anulado en el cáncer de hígado. Los investigadores han podido demostrar que introduciendo axina intacta en las células cancerígenas del hígado, deficientes en axina, provocaba la muerte celular de estas células malignas. De forma parecida, encontraron que también se podían eliminar células cancerígenas del colon que tenían la axina intacta pero que habían acumulado un exceso de beta-catenina.

Peligros de la crema de protección solar

Se ha insistido sobre los riesgos de padecer cáncer de piel tras la excesiva exposición al sol. Sin embargo, un estudio epidemiológico parece sugerir que el uso de cremas protectoras está asociado al incremento de riesgo de padecer melanoma, o epiteloma espinocelular. Esta paradoja se explicaría porque la población cree que usar cremas les protege totalmente, con lo que están más horas bajo el sol. Se ha publicado un reciente estudio del grupo de estudio de Melanoma de la EORTC (*J Natl Cancer Inst* 91[15]:1304-1309, 1999) que realizó un estudio aleatorio doble ciego, con 86 sujetos, a los que se facilitó cremas de distinto factor de protección (10 vs 30). Se comprobó que el grupo que usaba el factor más alto se expuso al sol una vez y media más que el otro grupo. No se observaron en cambio, diferencias en la aparición de quemaduras.

Ganglios axilares afectos en cáncer de mama: algo más que un estadio avanzado

Investigadores de la Univ. De Texas han publicado (*J Clin Oncol* 17[8]:2334, 1999). Que la afectación axilar en cáncer de mama, no solo comporta un mayor índice de recaída, sino que, si se produce ésta, es de curso más agresivo.

Se siguió la evolución de 1696 casos de cáncer de mama, analizando los factores pronósticos clásicos, así como el tipo de terapia complementaria. Las pacientes con 4 o más ganglios afectos tuvieron un comportamiento clínico mucho más agresivo. Los autores sugieren que la invasión axilar no es solo un indicador de diagnóstico tardío, sino expresión de un fenotipo muy agresivo.

Irregularidades en un estudio de intensificación de quimioterapia sudafricano.

La Soc. Americana de Oncología ha distribuido entre sus socios un comunicado advirtiendo que se han detectado manipulaciones en los registros de pacientes del grupo de investigación de altas dosis en cáncer de mama sudafricano.

Recordemos que en los trabajos presentados en el Simposio de esta Sociedad en 1999, este grupo fue el único que encontró diferencias significativas en la supervivencia empleando altas dosis de quimioterapia en cáncer de mama de alto riesgo. Este hecho representa un argumento más en contra de la utilidad de este método. Remitimos al lector al artículo de Alba y Expósito en este mismo número de *Archivos*

WEB DE HOSPITALES EN ANDALUCIA

| | |
|----------------------------------|---|
| Hospital de Valme: | http://www.valme.sas.cica.es |
| Virgen Macarena: | http://ahvm.hvm.sas.cica.es |
| Torrecárdenas: | http://www.hto.sas.cica.es |
| Carlos Haya, Málaga: | http://www.carloshaya.net |
| V. de las Nieves, Granada | http://www.hvn.sas.cica.es |
| Clínico de Granada: | http://cecilio.hsc.sas.cica.es |
| Clínico de Málaga: | http://www.activanet.es/clinico |
| Costa del Sol, Marbella | http://www.hcs.es |
| Comarcal de Motril: | http://www.arrakis.es/~hmotril |
| Comarcal de Ecija | http://www.hospitalecija.org |

CORREO ELECTRONICO DE NUESTROS COLABORADORES Y AMIGOS

| Nombre y Cargo | E-mail | Dirección, Tf |
|--|---|--|
| A. Duque Amusco B. Director de "Archivos" | aduquea@senefro.org | S. Oncología, H. Virgen Macarena, Sevilla |
| Juan J. Bretón Redactor Jefe de "Archivos" | breton@altavista.net | S. Oncología. H. Carlos Haya, Málaga 952 - 645833 |
| J. Antonio Virizueta Consejo Editorial | Med006776@nacom.es | S. Oncología Hospital de Jerez. 956 - 358047 |
| Agustí Barnadas Molins | barnadas@ns.hugtip.scs.es | S. Oncología. H. German Trias i Pujol. Badalona |
| María Die Trill Psicóloga Clínica | psionc@radonc.hggm.es | U. de Psico-Oncología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. 91- 586 6736 |
| Pedro Pastor Gaitán Secretario de la SAC | ppastorg@ene.es | S. Oncología. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla |
| Rafael Trujillo Vilchez Socio de la SAC | rafaeltruj@yahoo.com rafaeltrujillo@airtel.net | S. Oncología. Hospital de Algeciras. |
| Rafael López López, Colaborador de "Archivos" | rlopez@ene.es | Oncología Médica. C. Hospitalario Universitario. Hospital de Conxo. Santiago de Compostela 981 540500 |
| Jose Luis Monroy Anton Colaborador de "Archivos" | becquer13@latinmail.com | Radioterapia. Fundación J. Díaz, Madrid- 91 – 639 28 96 41 |
| Arantxa Irastorza Aldasoro Programa Detección Precoz Cáncer de Mama | airastorza@sc.sas.cica.es | Servicios Centrales del SAS. |
| Miguel Soler Tortosa Colaborador de "Archivos" | msoler@fjd.es | Radioterapia. Fundación J. Díaz, Madrid- 91 – 639 28 96 41 |
| Carmen Martínez Registro de Tumores. Granada | carmen@easp.es | E. A. De Salud Pública. Campus de Cartuja 958 – 16 10 44 |
| Jorge Contreras Martínez Colaborador "Archivos" | Contrer@hch.sas.cica.es | Radioterapia. H. Carlos Haya, Málaga. |
| Ricardo Sánchez Escribano. Colaborador de "Archivos" | ricarsan@ene.es | H. Virgen Macarena, Sevilla |

Si observa algún dato erróneo, por favor, avísenos.