Role of micro-RNAs in breast cancer surgery
Papel de los MicroRNA en la cirugía del cáncer de mama

P. McNeney, A. Lowery y M. J. Kerin

DOI: 10.1002/bjs.10790

Antecedentes: El tratamiento del cáncer de mama ha cambiado drásticamente en la era molecular. Los MicroRNAs pueden contribuir en múltiples facetas de la cirugía del cáncer.
Métodos: Esta revisión descriptiva basada en años de investigación sobre el papel de los microRNAs resalta el potencial de influencia de estas pequeñas y robustas moléculas de RNA endógenas en todos los aspectos de la cirugía del cáncer de mama.
Resultados: En este artículo, se resume el papel potencial de los microRNAs como biomarcadores en el diagnóstico, pronóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento. Ello puede contribuir a futuras estrategias terapéuticas.
Conclusiones: La era molecular ha cambiado nuestra comprensión del cáncer. Este artículo resume la utilización de microRNAs en estrategias personalizadas contra el cáncer.

Minimizing inequality in access to precision medicine in breast cancer by real-time population-based molecular analysis in the SCAN-B initiative

Minimización de la inequidad en el acceso a la medicina de precisión en el cáncer de mama mediante el análisis molecular poblacional en tiempo real en la iniciativa SCAN-B

L. Rydén, N. Loman, C. Larsson, C. Hegardt, J. Vallon-Christersson, M. Malmberg, H. Lindman, A. Ehinger, L. H. Saal y Å. Borg

DOI: 10.1002/bjs.10741

Antecedentes: La selección de la terapia sistémica para el cáncer de mama se basa actualmente en biomarcadores clínicos junto con la estadificación de la enfermedad. Continuamente se introducen tests genéticos nuevos como herramientas de precisión para guiar el tratamiento, aunque con frecuencia están desarrollados para subgrupos específicos de pacientes. La iniciativa Sweden Cancerome Analysis Network-Breast (SCAN-B) tiene el propósito de incluir a todas las pacientes con cáncer de mama, a fin de llevar a cabo análisis genómico de los tumores y proporcionar a los clínicos datos acerca de las mutaciones y los subtipos moleculares.
Métodos: En el año 2010 se pudo en marcha la infraestructura necesaria para la recogida de muestras de sangre y de muestras frescas de tejido tumoral de todas las pacientes con diagnóstico nuevo de cáncer de mama, incluyendo inicialmente en siete hospitales del sur de Suecia con una población de referencia de 1,8 millones de habitantes. Se implementaron mecanismos en la práctica clínica diaria para la inclusión de las pacientes, recogida de muestras tisulares en los departamentos de anatomía patológica locales y transporte a un laboratorio central para el procesamiento rápido de las muestras, secuenciación de RNA e informe de biomarcadores.
Resultados: Actualmente, más de 10.000 pacientes de nueve hospitales han dado su consentimiento para formar parte del SCAN-B, con tasas de inclusión altas (90%) tanto en los hospitales universitarios como en los de segundo nivel. Se ha logrado obtener muestras de tumor y secuenciación de RNA satisfactorias en el 70% de las pacientes, lo que supone una representatividad excelente de las características de una cohorte de base poblacional real en comparación con los datos del registro nacional de calidad. Los comités multidisciplinares pueden disponer de los informes de biomarcadores moleculares en una semana.
Conclusiones: La recogida de muestras frescas de tejido tumoral es factible en un escenario de esfuerzo conjunto entre las estructuras académicas, sanitarias y de soporte gubernamental. Una infraestructura de análisis genético y de informe de resultados rápido constituye el escenario de un nuevo planteamiento de terapia sistémica para las pacientes de todos los hospitales, independientemente de su tamaño y localización.

Impact of genomics on the surgical management of melanoma
Impacto de la genómica en el tratamiento quirúrgico del melanoma

P. M. Ferguson, G. V. Long, R. A. Scolyer y J. F. Thompson

DOI: 10.1002/bjs.10751

Antecedentes: Si bien la cirugía para el melanoma en estadio precoces ofrece la mejor opción de curación, avances recientes en la medicina molecular han revolucionado el tratamiento del melanoma en estadio avanzado, proporcionando mejores significativas en los resultados clínicos. Las investigaciones en el campo de las mutaciones conductoras o iniciadoras que pueden causar la enfermedad y en la inmunología del cáncer, no solo han abierto una nueva era de las terapias dirigidas y basadas en la inmunidad para los pacientes con melanoma metastásico, sino que también han proporcionado nuevas herramientas para monitorizar la recidiva de la enfermedad y seleccionar estrategias terapéuticas. Estos avances ofrecen nuevas oportunidades y retos para el cirujano que trata pacientes con melanoma.
Métodos: Se revisó la literatura para evaluar los avances diagnósticos y terapéuticos en el tratamiento del melanoma cutáneo y para valorar el impacto de estos avances en la decisión quirúrgica.
Resultados: El análisis genómico no se requiere en el tratamiento quirúrgico del melanoma primario, aunque proporciona información útil en algunas situaciones. Los ácidos nucleicos circulantes de las células del melanoma pueden ser detectados en la sangre periférica para predecir la recidiva de la enfermedad antes de que se
Patient-derived organoid models help define personalized management of gastrointestinal cancer

Modelos organoides derivados del paciente ayudan a definir el tratamiento personalizado del cáncer gastrointestinal

M. R. Aberle, R. A. Burkhart, H. Tiriac, S. W. M. Olde Damink, C. H. C. Dejong, D. A. Tuveson y R. M. van Dam

DOI: 10.1002/bjs.10726

Antecedentes: El pronóstico de los pacientes con tipos diferentes de cáncer gastrointestinal varía de forma considerable. Si bien la mortalidad por cáncer se ha reducido en el cáncer de colon, otros tumores gastrointestinales han dejado patentes sus dificultades en el tratamiento. A pesar de los avances en las estrategias de tratamiento, como las resecciones amplias y la introducción de nuevos fármacos en los regímenes quimioterapéuticos, las estrategias de tratamiento convencionales no han logrado mejorar la supervivencia de muchos de los tumores más difíciles de tratar. Aunque prometedora, la aplicación clínica del tratamiento personalizado basado en marcadores moleculares ha demostrado ser un desafío.

Métodos: Esta revisión sistemática se centra en la personalización del tratamiento del cáncer utilizando modelos de laboratorio de ingeniería genética en 3D, llamados "organoides", obtenidos con células tumorales de pacientes. Se presenta una descripción general de la literatura y de los protocolos publicados, explicando las implicaciones de estos modelos en el futuro cercano para pacientes con cáncer, cirujanos y oncólogos.

Resultados: Se han establecido métodos de cultivo de organoides para tejidos sanos y enfermos de esófago, estómago, intestino, páncreas, conductos biliares e hígado. Debido a que los organoides se pueden generar con mucha eficiencia y rapidez a partir de aspiraciones con aguja fina, biopsias o muestras de resección, pueden servir como un modelo personalizado de cáncer para guiar la toma de decisiones clínicas. El tratamiento personalizado podría convertirse en una práctica más estándar mediante el uso de estos cultivos celulares para disponer de un amplio abanico de técnicas para el diagnóstico molecular y ensayo fármacos. Hasta el momento, no se ha evaluado la capacidad de cribaje de modelos organoides en ensayos clínicos prospectivos.

Conclusión: El cribaje de alto rendimiento de fármacos en modelos organoides, combinado con la secuenciación de nueva generación, el análisis proteómico y otros métodos de diagnóstico molecular de gran valor, pueden conformar una modalidad de tratamiento del cáncer que sea más eficaz y con menos efectos secundarios.

Meta-analysis of the prognostic value of CpG island methylator phenotype in gastric cancer

Metaanálisis del valor pronóstico del fenotipo metilador de islas CpG en el cáncer gástrico

A. G. M. T. Powell, S. Soul, A. Christian y W. G. Lewis

DOI: 10.1002/bjs.10742

Antecedentes: El fenotipo metilador de islas (CpG Island Methylator Phenotype, CIMP) ha sido identificado como un subtipo molecular distinto del cáncer gástrico, aunque las asociaciones con la supervivencia son controvertidas. Se realizó un metaanálisis para calcular el significado pronóstico de los CIMP.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática de las bases de datos Embase, Medline, PubMed, PubMed Central y Cochrane sobre estudios relacionados con la asociación entre el fenotipo metilador de islas CpG y supervivencia en pacientes sometidos a resección potencialmente curativa por cáncer gástrico.

Resultados: Se incluyeron 967 pacientes de 10 estudios, y la mediana de la tasa de CIMP-H (elevada) en el tumor fue 40,9% (rango 5,3-62,7%). Los paneles de marcadores moleculares ha demostrado ser un desafío.

Conclusión: Hubo heterogeneidad en los paneles de genes utilizados para identificar CIMP, lo que puede explicar las diferencias en la supervivencia.

Modalities for image- and molecular-guided cancer surgery

Modalidades para la cirugía del cáncer guiada por características moleculares y de imagen

M. A. Stammes, S. L. Bugby, T. Porta, K. Pierczchalski, T. Devling, C. Orto, J. Dijkstra, A. L. Vahrmeijer, L.-F. de Geus-Oei y J. S. D. Mieog

DOI: 10.1002/bjs.10789

Antecedentes: La cirugía es la piedra angular del tratamiento de muchos tumores sólidos. Mientras que una amplia variedad de técnicas de imagen están disponibles antes de la cirugía para la estadificación, los cirujanos aún dependen principalmente de datos visuales y táctiles en el momento de la intervención. Las guías basadas en
características moleculares y de imagen podrían mejorar la adecuación de la resección a través de una mejor definición del tumor y la detección de depósitos aberrantes. Aquí se revisan las modalidades intraoperatorias disponibles para la cirugía de cáncer guiada por características moleculares y de imagen.

**Métodos:** Las técnicas intraoperatorias de detección de cáncer se identificaron a través de una búsqueda sistemática de la literatura en la que se seleccionaron artículos publicados en revistas por revisor de enero de 2012 a enero de 2017. Las modalidades se revisan, describen y comparan de acuerdo con veinticinco características predefinidas. Para resumir los datos de forma comparable, se aplicó una escala de calificación de tres puntos a las características cuantitativas.

**Resultados:** Se identificaron diez técnicas quirúrgicas guiadas por características moleculares y de imagen, que se pueden dividir en cuatro grupos diferentes: modalidad convencional, óptica, nuclear y de reflectancia endógena. Las modalidades convencionales son las modalidades de imagen más conocidas, pero tienen el inconveniente de una resolución definida y un tiempo de adquisición largo. La imagen óptica es una modalidad en tiempo real, sin embargo, la profundidad de penetración es limitada. Las modalidades nucleares tienen una profundidad de penetración excelente, sin embargo, su aplicación intraoperatoria está limitada por el uso de radioactividad. Las modalidades de reflectancia endógena proporcionan una alta resolución, sin embargo, con un campo de visión estrecho.

**Conclusión:** Cada opción tiene sus propios puntos fuertes y sus debilidades, y una sola modalidad no será adecuada para todos los procedimientos quirúrgicos. Se requiere una estricta selección de las modalidades por tipo de cáncer y requisitos quirúrgicos, así como la combinación de opciones para encontrar el equilibrio más óptimo.

---

**Extensión de la cirugía del feocromocitoma en la era de la genómica**

H. M. Rossitti, P. Söderkvist y O. Gimm

DOI: 10.1002/bjs.10744

**Antecedentes:** Las mutaciones germinales están presentes en el 20-30% de los pacientes con feocromocitoma. Para aquellos pacientes que presentan enfermedad bilateral, la extirpación de ambas glándulas suprarrenales (adrenalectomía total) conlleva la insuficiencia suprarrenal de por vida, con un aumento del riesgo de muerte por crisis adrenal. La cirugía suprarrenal conservadora uni/bilateral (adrenalectomía subtotal) permite preservar la función cortical y la independencia corticosteroida, pero dejando médula in situ se mantiene el riesgo de desarrollo de nuevas neoplasias posiblemente malignas. En este trabajo se revisa el conocimiento actual acerca de cómo el genotipo de los tumores puede afectar su comportamiento clínico y se discute cómo dicho conocimiento puede influir en la elección de la extensión de la adrenalectomía.

**Métodos:** Se llevó a cabo una revisión de la literatura sobre las diferentes penetrancias de los genotipos de feocromocitomas, la frecuencia de las lesiones bilaterales y su carácter maligno, los mecanismos frutoátropáticos subyacentes con especial interés en la descripción de los fenotipos clínicos de los feocromocitomas y los síndromes asociados.

**Resultados:** Los pacientes con feocromocitoma bilateral tienen frecuentemente una neoplasia endocrina múltiple tipo2 (MEN2) o una enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) con alta penetrancia de mutaciones relacionadas con enfermedad benigna. Por el contrario, las mutaciones en los genes que codifican la subunidad B de la succinato deshidrogenasa (SDHB) o el factor X (MAX) asociado al proto-oncogén homólogo de la mielocitomatosis aviar (MYC) presentan un riesgo aumentado de malignidad.

**Conclusión:** La cirugía suprarrenal conservadora debería ser el enfoque estándar para los pacientes con MEN2 o VHL ya desde el abordaje de la primera localización, mientras que la adrenalectomía total de la glándulas(as) afectada(as) sería recomendable generalmente para los pacientes con mutaciones germinales SDHB o MAX. La valoración rutinaria del genotipo de los pacientes incluso después de la primera cirugía puede ser crucial para adoptar estrategias apropiadas de seguimiento y futuras cirugías.

---

**Clinicopathological, genomic and immunological factors in colorectal cancer prognosis**

Factores pronósticos clínico-patológicos, genómicos e inmunológicos del cáncer colorrectal

K. M. Marks, N. P. West, E. Morris y P. Quirke

DOI: 10.1002/bjs.10756

**Antecedentes:** Numerosos factores afectan el pronóstico del cáncer colorrectal (colorectal cancer, CRC), muchos de los cuales tales como las características demográficas de los pacientes y las variables dependientes del manejo multidisciplinar son conocidos desde hace tiempo. Más recientemente, los biomarcadores moleculares e inmunológicos han demostrado una influencia significativa en los resultados de los pacientes. Algunos de estos marcadores aún requieren de validación, pero si se demostrara su utilidad, podrían cambiar nuestra comprensión y el tratamiento futuro del cáncer colorrectal. El objetivo de esta revisión fue identificar los factores pronóstico clave del CRC incluyendo los nuevos marcadores moleculares e inmunológicos, así como explorar cómo se ajustan en el amplio contexto clínico para los pacientes.

**Métodos:** Se identificaron las referencias relevantes mediante una búsqueda en las bases de datos de PubMed y Embase Ovid SP.

**Resultados:** En los últimos años numerosos estudios han subrayado el significado pronóstico de marcadores moleculares en el cáncer colorrectal. En particular, la puntuación inmunológica (immunoscore) ha demostrado tener un importante valor pronóstico. Otros biomarcadores, tales como los tests genéticos de las mutaciones de los genes de la vía EGFR, son útiles para guiar las decisiones terapéuticas. Sin embargo, los estudios epidemiológicos siguen mostrando que las características demográficas son fundamentales en la predicción de los resultados.

**Conclusión:** Las estrategias actuales de manejo del cáncer colorrectal son altamente dependientes de la clasificación clínico-patológica. Sin embargo, los tests moleculares están siendo cada vez más implementados en la práctica clínica rutinaria. Según varían validándose los biomarcadores inmunológicos, podría ser que se conviertiesen también en tests rutinarios. Con el objetivo de obtener información clínica de utilidad acerca de los nuevos biomarcadores, es importante desarrollarlos dentro de un modelo que incluya todos los factores subyacentes fundamentales. Así podrían obtenerse los mejores resultados posibles y se podría ofrecer una verdadera medicina de precisión.
Circulating tumour cells and DNA as liquid biopsies in gastrointestinal cancer

Células tumorales circulantes y DNA como biopsias líquidas en el cáncer gastrointestinal

O. Nordgård, K. Tjensvoll, B. Gilje y K. Søreide

DOIs: 10.1002/bjs.10782

Antecedentes: La sangre es el fluido del cuerpo más extensamente estudiado, y dado que contiene células tumorales circulantes (circulating tumour cells, CTCs) y DNA circulante libre de células procedente de tumores (tumour-derived cell-free DNA, ctDNA) puede ser utilizada como biopsia líquida del cáncer. Los métodos para enriquecer y detectar CTCs y ctDNA, sus aplicaciones clínicas y oportunidades futuras en los cánceres gastrointestinales fueron el centro de esta revisión.

Métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura en la base de datos PubMed hasta el 24 de junio de 2017, centrándonos en los últimos 10 años. Los artículos identificados fueron además examinados en busca de referencias relevantes. Se trataba de artículos en lengua inglesa relacionados con el cáncer colorrectal, gástrico y pancreatico.

Resultados: La abundancia de CTCs y el ctDNA es escasa en comparación con otros contenidos celulares de la sangre, pero disponemos de técnicas de enriquecimiento efectivo y de alta sensibilidad para su detección. Las aplicaciones clínicas potenciales de estas biopsias líquidas incluyen el cribado, estratificación pronóstica, administración terapéutica, monitorización del efecto del tratamiento o resistencia, y seguimiento. Especialmente en el contexto de la heterogeneidad intratumoral y de la necesidad de establecer el genotipo del tumor, las biopsias líquidas pueden reducir la necesidad de conseguir muestras de tejido de forma invasiva.

Conclusión: Las biopsias líquidas se pueden emplear en los cánceres gastrointestinales con el objetivo de mejorar la toma de decisiones clínicas.

Quality-of-life implications of risk-reducing cancer surgery

Implicaciones de la cirugía de reducción del riesgo de cáncer en la calidad de vida

A. M. Altman, J. Y. C. Hui y T. M. Tuttle

DOIs: 10.1002/bjs.10725

Antecedentes: Los nuevos avances en técnicas de secuenciación genética han permitido que se incrementara la disponibilidad de las pruebas genéticas para los síndromes de cáncer hereditario. Como consecuencia, se han podido identificar a más personas portadoras de mutaciones, las cuales han sido conocedoras del riesgo aumentado de malignidad. En muchos síndromes de cáncer hereditario se ha generalizado el uso de estas pruebas, con lo que surge el conocimiento de ser portador de un gen para algunos pacientes. Con el riesgo aumentado de malignidad, muchas guías recomiendan a los portadores de genes formar parte de estrategias de reducción de riesgo, incluyendo la cirugía de reducción del riesgo para algunos síndromes. En este artículo, nos proponemos investigar las consecuencias sobre la calidad de vida de estas pruebas genéticas y de la cirugía de reducción del riesgo.

Métodos: Se realizó una revisión descriptiva en base a información recogida de Pubmed/Medline centrándonos en las implicaciones sobre la calidad de vida relacionada con la salud de la cirugía para los cánceres de mama y ovario hereditarios, poliposis adenomatosa familiar y cáncer gástrico difuso hereditario.

Resultados: La cirugía de reducción del riesgo prácticamente de forma uniforme disminuye la ansiedad del paciente respecto al cáncer y tiene un impacto sobre la calidad de vida.

Conclusión: Mientras que la gran mayoría de las implicaciones sobre la calidad de vida son neutras o positivas, la cirugía de reducción del riesgo es irreversible y puede asociarse con efectos colaterales a corto y largo plazo.

Gut microbiome influences on anastomotic leak and recurrence rates following colorectal cancer surgery

El microbioma intestinal influye en la fuga anastomótica y las tasas de recidiva después de la cirugía del cáncer colorrectal

S. Gaines, C. Shao, N. Hyman y J. C. Alverdy

DOIs: 10.1002/bjs.10760

Antecedentes: La patogénesis de la recidiva del cáncer colorrectal después de una resección curativa sigue siendo poco conocida. Una variable aún por explicar es la composición y función del microbioma adyacente al tumor y su influencia en los márgenes de resección tras la extirpación quirúrgica.

Métodos: Se realizaron búsquedas en PubMed de manuscritos antiguos y actuales publicados entre 1970-2017 con las siguientes palabras clave: “recidiva del cáncer colorrectal”, “microbioma”, “fuga anastomótica”, “dehiscencia anastomótica” y “preparación mecánica del intestino”.

Resultados: Existe un importante y creciente número de publicaciones que han investigado los diversos mecanismos por los cuales los factores ambientales actúan sobre el microbioma para alterar su composición y función, con el resultado neto de afectar de forma negativa los resultados oncológicos después de la cirugía. Algunos de estos factores ambientales incluyen la dieta, el uso de antibióticos, los métodos de preparación del colon para la cirugía y el estrés fisiológico de la propia cirugía.

Conclusión: El estudio del microbioma intestinal utilizando la tecnología de secuenciación de próxima generación tiene el potencial de influir en los resultados después de la resección por cáncer de colon.
Genetic analysis of surgical margins in oral cavity cancer

Análisis genético de los márgenes quirúrgicos en el cáncer de la cavidad oral

S. A. Liu, C. C. Wang, R. S. Jiang, W. Y. Wan y, J. C. Lin

DOI: 10.1002/bjs.10693

Antecedentes: Histológicamente, un margen quirúrgico libre de tumor no garantiza una supervivencia libre de recidiva en pacientes con cáncer. Este estudio investigó la asociación entre alteración de microsatélites (microsatellite alteration, MA) en márgenes quirúrgicos libres de tumor y recidiva local en pacientes con carcinoma escamoso de la cavidad oral (oral cavity squamous cell carcinoma, OCSCC).

Métodos: Pacientes con confirmación histológica de OCSCC se incluyeron en este estudio prospectivo. Se obtuvieron especímenes del cáncer, de los márgenes quirúrgicos y de sangre periférica. Se investigó la MA utilizando marcadores de microsatélites de 6 dinucleótidos. Todas las muestras se amplificaron con reacciones en cadena de la polimerasa, seguidas por un análisis automático de fragmentos.

Resultados: MA se identificó en 100 especímenes (69,0%) de 145 pacientes. Entre ellos, 85 especímenes tenían pérdida de heterocigosidad (loss of heterozygosity, LOH), mientras 45 especímenes mostraban inestabilidad de microsatélites (microsatellite instability, MSI). Los pacientes con MSI en el margen quirúrgico presentaron un riesgo más elevado de recidiva local en el análisis multivariable (OR: 7,171, i.c. del 95%: 3,492 ~ 14,75).

Conclusión: La evaluación molecular de los márgenes quirúrgicos puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de recidiva local.

Long-term outcome of prophylactic thyroidectomy in children carrying RET germline mutations

Resultados a largo plazo de la tiroidectomía profiláctica en niños portadores de las mutaciones germinales RET

A. Machens, M. Elwerr, K. Lorenz, F. Weber y H. Dralle

DOI: 10.1002/bjs.10746

Antecedentes: No se ha llevado a cabo una valoración de los resultados clínicos y quirúrgicos a largo plazo en los niños portadores de las mutaciones germinales RET (REarranged during Transfection) sometidos a tiroidectomía profiláctica del cáncer medular de tiroides (medullary thyroid cancer, MTC).

Métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo (1994-2017) de evaluación de resultados de la tiroidectomía profiláctica en niños con y sin linfadenectomía central en un centro quirúrgico terciario.

Resultados: Se operaron un total de 167 niños mediante tiroidectomías profilácticas; 109 niños sin y 58 niños con linfadenectomía central concomitante. En la categoría mutacional de riesgo más alto, un 83% de los niños ≤ 3 años presentaban MTC; en la categoría de alto riesgo, un 44% de los niños ≤ 3 años; 4% de los niños entre 4 y 6 años, 12% en niños entre 7 y 12 años y 44% en niños entre 13 y 18 años (P = 0,006). El hipoparatiroidismo postoperatorio fue más frecuente en los niños mayores en comparación con los más jóvenes (32 versus 3%; P = 0,002), tanto con (33 versus 0%; P = 0,013) como sin (30 versus 4%; P = 0,091) linfadenectomía central. La parálisis del nervio recurrente se observó en tres niños, habiéndose realizado en todos ellos una linfadenectomía central (P = 0,040). Todas las complicaciones se habían resuelto a los 6 meses. Se observó la normalización postoperatoria de los niveles séricos de calcitonina en 114 (99,1%) de los 115 niños con niveles séricos preoperatorios de calcitonina elevados. No se observó enfermedad estructural residual o recurrente.

Conclusión: La tiroidectomía profiláctica temprana es un concepto quirúrgico viable en manos expertas que permite evitar la morbimidad postoperatoria asociada con la cirugía cervical diferida en niños mayores.

Genotype and risk of tumour rupture in gastrointestinal stromal tumour

Génotipo y riesgo de ruptura tumoral en el tumor estromal gastrointestinal

K. Boye, J.-M. Berner, I. Hompland, O. S. Bruland, S. Stoldt, K. Sundby Hall, B. Bjerkehagen y T. Holmebakk

DOI: 10.1002/bjs.10743

Antecedentes: La ruptura tumoral es un importante factor predictor de la mala evolución en los tumores estromales gastrointestinales (gastrointestinal stromal tumours, GIST) del estómago y del intestino delgado. El objetivo fue determinar si el genotipo tumoral estaba asociado al riesgo de ruptura.

Métodos: La ruptura tumoral se clasificó según la definición propuesta por el Grupo de Sarcoma de Oslo. Se registraron de forma retrospectiva los datos de todos los pacientes sometidos a cirugía por un GIST gástrico o de intestino delgado en el Hospital Universitario de Oslo desde enero de 2000. El genotipo tumoral se analizó mediante el método de secuenciación de Sanger.

Resultados: Se identificaron 209 pacientes con mutaciones. La ruptura tumoral se produjo en 17 pacientes. Entre los 155 pacientes con mutaciones del exón 11 del KIT, se observó un aumento del riesgo de ruptura en aquellos con una supresión o inserción-deleción (29%) frente a las sustituciones (10%) o duplicaciones/inserciones (11%, P = 0,014). Es de remarcar que el 37% con delecciones que afectan a los codones 557 y 558 (del557/558) presentaron una ruptura frente al 14% con otras mutaciones del exón 11 (P = 0,002). Esta asociación solo fue patente en los tumores gástricos, en los que el 35% con del557/558 presentaron una ruptura frente al 8% con otras mutaciones del exón 11 (P = 0,001). En el análisis de regresión logística multivariable, la del557/558 y el tamaño del tumor se asociaron con una mayor probabilidad de ruptura tumoral, mientras que dicha asociación no se observó para el índice mitotico.

Conclusión: Los GIST gástricos con delecciones del exón 11 de KIT que afectan a los codones 557 y 558 presentan mayor riesgo de ruptura tumoral. Este factor de alto riesgo se puede identificar durante el estudio diagnóstico y su determinación debe ser incluida cuando se considere el tratamiento neoadyuvante con imatinib.
Outcomes after prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer

Resultados de la gastrectomía profiláctica para el cáncer gástrico difuso hereditario

R. T. van der Kaaij, J. P. van Kessel, J. M. van Dieren, P. Snaebjornsson, O. Balagué, F. van Coevorden, L. E. van der Kolk, K. Sikorska, A. Cats y J. W. van Sandick

DOI: 10.1002/bjs.10754

Antecedentes: Los pacientes con cáncer gástrico difuso hereditario (hereditary diffuse gastric cancer, HDGC) y mutación de CDH1 tienen un riesgo del 60-80% a lo largo de la vida de desarrollar un cáncer gástrico difuso. La gastrectomía total profiláctica elimina este riesgo, pero se asocia con una considerable morbilidad. La eficacia (i.e., extirpación de toda la mucosa gástrica) y los resultados de este procedimiento se evaluaron retrospectivamente.

Métodos: Se incluyeron a todos los sujetos consecutivos sometidos a una gastrectomía profiláctica en nuestra institución entre 2005-2017 (por una mutación CDH1 o focos de células en anillo de sello en el estómago).

Resultados: En 25 de 26 pacientes se utilizaron las secciones intraoperatorias congeladas (margen de resección proximal) para verificar la extirpación completa de la mucosa gástrica. Todos los márgenes de resección definitivos estaban libres de mucosa gástrica, pero solo después de que el margen de resección proximal tuviese que ser resecado de nuevo en 9 pacientes (36,0%). En el primer año tras la cirugía, 5 pacientes (19,2%) fueron sometidos a una nueva laparotomía para liberar adherencias (n = 2) o por complicaciones relacionadas con la yeyunostomía (n = 3). Seis pacientes reingresaron en el hospital (≤ 1 año) para soporte nutricional/psicológico (n = 4) o reintervención quirúrgica (n = 2). La media de pérdida de peso después de un año fue del 15,1% (i.e. del 95%: 18,3%-12,4%). Los problemas funcionales se describieron más frecuentemente 1 año después de la cirugía que durante los primeros 3 meses después de la operación: reflujo biliar (n = 15 versus n = 11) y dumping (n = 11 versus n = 7). La mayoría de los pacientes (15 de 19) se reintegraron completamente a su trabajo o estudios en el plazo de 1 año.

Conclusión: La considerable morbilidad y las consecuencias funcionales de la gastrectomía deberían ser consideradas a la hora de aconsejar a individuos con una predisposición hereditaria para el cáncer gástrico difuso. Para la extirpación de toda la mucosa gástrica en riesgo, se recomienda la utilización de secciones intraoperatorias congeladas.

Defining the molecular pathology of pancreatic body and tail adenocarcinoma

Definición de la patología molecular del adenocarcinoma de cuerpo y de la cola del páncreas

S. B. Dreyer, N. B. Jamieson, R. Upstill-Goddard, P. J. Bailey, C. J. McKay, Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, A. V. Biankin y D. K. Chang

DOI: 10.1002/bjs.10772

Antecedentes: El adenocarcinoma ductal pancreático (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) sigue siendo una enfermedad de mal pronóstico con escasa mejoría en la supervivencia en los últimos 50 años. Recientes estudios genómicos a gran escala han mejorado nuestro conocimiento sobre la genómica y la transcriptómica de la enfermedad, pero muy poco se sabe de la heterogeneidad molecular en función de la ubicación del tumor pancreático, especialmente en los PDAC del cuerpo y la cola que tienen un pronóstico significativamente peor. Nuestro objetivo fue investigar las diferencias moleculares entre los PDAC de la cabeza y el cuerpo y la cola del páncreas

Métodos: Utilizando la cohorte de la Iniciativa del Genoma del Cáncer Pancreático Australiano (Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, APGI), como parte del estudio del Consorcio Internacional del Genoma en Cáncer (International Cancer Genome Consortium, ICGC), se efectuaron análisis detallados correlativos de las variables clínico-patológicas, incluida la ubicación del tumor y los datos genómicos y transcriptómicos.

Resultados: Se obtuvieron datos clínico-patológicos de 518 pacientes reclutados para la APGI, de los que 456 se sometieron a análisis genómicos. En 174 se procedió a secuenciación de genoma completo y en 94 a secuenciación de ARN. Los tumores del cuerpo y de la cola tienen un mayor número de genes implicados en la invasión tumoral y en la transición epitelio-mesénquima, así como características de una deficiente respuesta inmune antitumoral. Si este hallazgo se debe a una predisposición molecular basal, o es reflejo la evolución del reloj molecular tumoral precisa de una investigación ulterior en base a estudios prospectivos bien diseñados de cáncer de páncreas.

Conclusión: Los PDAC del cuerpo y la cola del páncreas demuestran una biología tumoral agresiva que puede explicar los malos resultados clínicos.

Effect of Akt activation and experimental pharmacological inhibition on responses to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer

Efecto de la activación de Akt y su inhibición farmacológica experimental en la respuesta a la quimiorradioterapia neoadyuvante en la cáncer de recto

F. C. Koyama, C. M. Lopes Ramos, F. Ledesma, V. A. F. Alves, J. M. Fernandes, B. B. Vailati, G. P. São Julião, A. Halbr-Gama, J. Gama-Rodrigues, R. O. Perez y A. A. Camargo

DOI: 10.1002/bjs.10695

Antecedentes: La quimiorradioterapia neoadyuvante (chemoradiotherapy, CRT) es una de las estrategias terapéuticas iniciales de elección para el cáncer de recto localmente avanzado. Las respuestas son variables y muchos pacientes siguen precisando tratamiento quirúrgico. El objetivo de este estudio fue identificar los mecanismos moleculares determinantes de una respuesta pobre a la CRT.
Métodos: Se evaluaron la expresión génica global y el enriquecimiento de vías de genes en biopsias pretratamiento de pacientes con cáncer de recto por debajo de los 7 cm del margen anal y estadio cT2-4N0-2. La activación descendente de Akt fue evaluada en un grupo Independiente de biopsias pretratamiento y en líneas celulares de cáncer colorrectal utilizando pruebas de inmunohistoquímica y Western blot respectivamente. Los efectos radiosensibilizantes del inhibidor Akt MK2206 fueron evaluados utilizando ensayos clonogénicos y xenoinjertos en ratones inmunodeficientes.

Resultados: Se identificaron un total de 350 genes expresados diferencialmente en tumores de pacientes poco respondores, de los cuales 123 mostraban sobrerregulación y 199 infrarregulación. Las vías de señalización de la fosforilación oxidativa mitocondrial ($P < 0,001$) y del fosfatidilinositol ($P < 0,05$) se identificaron como vías significativamente enriquecidas entre nuestro grupo de genes expresados diferencialmente. Se sabe que la disregulación de ambas vías converge con la activación de Akt y se observó una inmunorepresión de pAkt-S473 alta en los pacientes con respuesta histológica pobre (TRG 0-2) a CRT (75% versus 48%, $P = 0,016$).

La activación Akt fue también confirmada en la línea celular radiorresistente SW480 y se observó una mejoría del 50% en la sensibilidad a la CRT in vitro e in vivo cuando las células SW480 eran expuestas al inhibidor Akt MK2206 en combinación con radiación y 5-FU.

Conclusión: La activación Akt es un evento clave en la respuesta a la CRT y su inhibición farmacológica puede potenciar los efectos de la CRT.

Histopathological and molecular classification of colorectal cancer and corresponding peritoneal metastases

Clasificación histopatológica y molecular del cáncer colorrectal y de las metástasis peritoneales correspondientes

I. Ubink, W. J. van Eden, P. Snaebjornsson, N. F. M. Kok, J. van Kuik, W. M. U van Grevenstein, M. M. Laclé, J. Sanders, R. J. A. Fijneman, S. G. Elias, I. H. M. Borel Rinkes, A. G. J. Aalbers y O. Kranenburg

DOI: 10.1002/bjs.10788

Antecedentes: Los pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal (colorectal peritoneal carcinomatosis, CRPC) tienen un pronóstico sombrío. El consenso recientemente acordado para la clasificación en subtipos moleculares (CMS) de los tumores primarios colorrectales divide los tumores en cuatro tipos bien definidos, lo que podría guiar el tratamiento dirigido por subtipo. El subtipo CMS4, también llamado subtipo mesenquimal, es el que desarrolla metástasis a distancia con más frecuencia. En este estudio se estudiaron el subtipo CMS4 y las características histopatológicas de la CRPC.

Métodos: En pacientes sometidos a cirugía citorreductora y quimioterapia con hipertermia intraperitoneal, se recogieron muestras congeladas de tejido fresco de tumores colorrectales primarios y se emparejaron con las muestras correspondientes de metástasis peritoneales. Se analizaron las características histopatológicas y se utilizó un test RT-qPCR para definir el estatus CMS4 en las muestras de todas las lesiones recogidas.

Resultados: El CRPC se asoció con características histopatológicas de mal pronóstico, incluyendo el alto porcentaje estromal tanto en los tumores primarios como en las metástasis, pobre diferenciación y el alto grado de gemación (budding) focal en los tumores primarios. Además, la presencia de CMS4 era significativa en tumores con metástasis peritoneales en comparación con tumores estadío IV no seleccionados (12/20; 60% versus 23%; $P = 0,002$). La mayoría de las metástasis peritoneales (21/28; 75%) se clasiﬁcaron también como CMS4. Se observó una gran heterogeneidad de subtipos en cada paciente individual. Notablemente, 15 de 16 pacientes con muestras tumorales y peritoneales emparejadas tenían al menos una localización tumoral CMS4 positiva.

Conclusión: Se observó un aumento significativo de CMS4 en el CRPC. Estos hallazgos proporcionan mayor conocimiento del comportamiento biológico del CRPC y podrían ser la base para el desarrollo de nuevas terapias con la diana CMS4.