

Colección

# Trabajos Distinguidos

Serie

# Oncología

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

Volumen 24, Número 1, Diciembre 2015

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

### Artículos distinguidos

A - La radioterapia en la recurrencia ipsilateral del cáncer de mama tras la preservación de la glándula  
Mark Trombetta, SIIC..... 4

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

1 - Los Ligandos de los Receptores Opioides Kappa Regulan la Angiogénesis en el Crecimiento y en los Tumores  
Yamamizu K, Hamada Y, Narita M  
British Journal of Pharmacology  
172(2):268-276, Ene 2015..... 12

2 - Papel de la Terapia Antiangiogénica en el Tratamiento del Carcinoma Hepatocelular: el Debate Está Abierto  
Sun H, Zhu MS, Xu LB y col.  
World Journal of Hepatology 6(12):830-835, Dic 2014..... 13

3 - Quimioterapia Continua frente a Quimioterapia Intermitente para el Cáncer Colorrectal con Metástasis: Revisión Sistemática y Metanálisis  
Berry SR, Cosby R, Kryzkanowska MK y col.  
Annals of Oncology 26(3):477-485, Mar 2015..... 15

4 - Uso Terapéutico de los Anticuerpos Anti-PD-1 y Anti-PD-L1  
Philips GK, Atkins M  
International Immunology 27(1):39-46, Ene 2015..... 16

5 - La Administración de Dosis Estándares del Esquema BEP (Bleomicina, Etopósido y Cisplatino) es Fundamental para el Tratamiento de los Tumores Ováricos del Saco Vitelino  
Satoh T, Aoki Y, Yoshikawa H y col.  
European Journal of Cancer 51(3):340-351, Feb 2015..... 19

6 - Radioterapia en Dosis Altas con Privación de Andrógenos a Corto o a Largo Plazo en el Cáncer de Próstata Localizado (DART01/05 GICOR): Estudio Controlado, Aleatorizado, en Fase III  
Zapatero A, Guerrero A, Calvo FA y col.  
Lancet Oncology 16(3):320-327, Mar 2015..... 21

### Novedades seleccionadas

7 - Inhibidores de la Tirosinquinasa ALK para el Tratamiento de los Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas  
Reckamp KL  
Lancet Oncology 15(10):1047-1049, Sep 2014..... 23

8 - Identificación de una Variante Somática en la Respuesta al Erlotinib en un Paciente con Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello  
van Allen EM, Lui VW, Grandis JR y col.  
JAMA Oncology 1(2):238-244, May 2015..... 23

9 - Actividad y Seguridad del Palbociclib en el Tratamiento del Cáncer de Mama Avanzado  
DeMichele A, Clark AS, O'Dwyer P y col.  
Clinical Cancer Research 21(5):995-1001, Mar 2015..... 25

10 - Tolerabilidad de la Terapia Combinada con Trametinib y Paclitaxel en el Melanoma Avanzado  
Coupe N, Corrie P, Middleton MR y col.  
European Journal of Cancer  
51(3):359-366, Feb 2015..... 26

11 - Estudio sobre los Factores Determinantes en la Elección del Tratamiento del Cáncer de Próstata  
Chamie K, Williams SB, Hu JC  
JAMA Oncology 1(1):60-67, Feb 2015..... 27

Contacto directo ..... 29  
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

### Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	A, 6, 7, 9, 10
Atención Primaria	1, 2, 8, 10, 11
Bioquímica	1, 2
Cirugía	11
Dermatología	10
Diagnóstico por Laboratorio	7
Endocrinología y Metabolismo	6
Epidemiología	7
Farmacología	1, 9
Gastroenterología	2, 3
Genética Humana	7, 10
Geriatría	1, 2, 10, 11
Hematología	9
Inmunología	2, 4
Medicina Familiar	1, 2, 8, 10, 11
Medicina Farmacéutica	1, 2, 4, 7, 8, 10
Medicina Interna	1, 2, 6-8, 10, 11
Neumonología	7
Obstetricia y Ginecología	A, 5, 9
Otorrinolaringología	8
Pediatría	1
Salud Pública	11
Urología	6, 11



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo de la Puente, Raúl A. de los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco †, Germán Falke, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Largaía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablon Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

**SIIC Chile:** Oficinas Científicas Santiago,  
Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre  
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)

Director: Marcos Gastón Duffau Toro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Nuñoa (777-0236)

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

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

**SIIC España:** Oficina Científica Barcelona,  
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrol  
Pi i Margall 19, 08024

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

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

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

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

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

### Director Científico

Daniel Lewi

### Comité de expertos

(en actualización)

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

### Fuentes científicas

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

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

## A - La radioterapia en la recurrencia ipsilateral del cáncer de mama tras la preservación de la glándula

### Radiotherapy in the treatment of ipsilateral breast tumor recurrence following breast conservation

Mark Trombetta

MD, System Director of Clinical Program Development; Associate Professor of Radiation Oncology Department of Radiation Oncology, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, EE.UU.

Thomas B. Julian, MD, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, EE.UU.

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/125118

Segunda edición, ampliada y corregida: 2/12/2013

Enviar correspondencia a: Mark Trombetta,  
Department of Radiation Oncology, Allegheny  
General Hospital, PA 15212, Pittsburgh, EE.UU.

Artículo en inglés, especialidades  
médicas relacionadas, producción  
bibliográfica y referencias  
profesionales de los autores.

#### Abstract

**Purpose:** To provide an overview of the state of retreatment irradiation in the management of patients who develop ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR). **Materials and methods:** We reviewed the modern literature and correlated such with our extensive experience in retreatment of the breast in patients originally treated with lumpectomy and post-operative irradiation following IBTR. We report the updated results of our patients treated by low dose rate temporary interstitial implant (LDR), high dose rate (HDR) balloon brachytherapy, and three dimensional conformal radiotherapy (3-D CRT), and compare these to results reported by other authors. **Results:** A total of 42 patients have been treated on our protocol. With a mean follow up of 67.5 months (range 5-115 months) Twenty-one of 22 LDR patients achieved local control at the time of last follow-up or at the time of their death. The single patient who developed a second local recurrence was treated successfully with mastectomy. One of 15 HDR patients developed an inflammatory recurrence and was successfully treated by salvage mastectomy. All five 3-D CRT patients have retained their breasts. Two LDR patients developed localized skin breakdown. Five of 42 patients have expired with 3/5 succumbing to metastatic breast cancer. One patient died from chronic obstructive pulmonary disease. One died from cardiac complications secondary to previous mantle radiotherapy. One patient developed a contralateral breast cancer. Long-term cosmetic results as defined by the Harvard cosmesis scale and the Allegheny General (AGH) modification were acceptable, and the AGH modification more accurately reported cosmetic changes. **Conclusions:** These long-term data suggest that repeat lumpectomy followed by repeat post-operative radiotherapy is feasible and may be an acceptable alternative to salvage mastectomy in patients who develop IBTR following conservation breast therapy. An improved cosmetic reporting system (The AGH modification) is required to more accurately identify post-retreatment cosmesis.

**Key words:** breast cancer, ipsilateral breast tumor recurrence, radiotherapy, breast conservation

#### Resumen

**Objetivos:** Brindar una revisión del retratamiento radiante en el enfoque de las pacientes con recurrencia ipsilateral del cáncer de mama (RICM). **Materiales y métodos:** se efectuó una revisión de la bibliografía reciente y se la correlacionó con nuestra amplia experiencia de retratamiento en pacientes tratadas en forma original con tumorectomía y radioterapia posoperatoria en el marco de una RICM. Se informan los resultados actualizados de nuestras pacientes tratadas con implante intersticial transitorios de baja dosis (LDR), braquiterapia con balón en altas dosis (HDR) o radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) y su comparación con los resultados descritos por otros autores. **Resultados:** En total, 42 pacientes fueron tratadas según nuestro protocolo. Después de una media de seguimiento de 67.5 meses (intervalo de 5 a 115 meses), 21 de las 22 mujeres tratadas con LDR lograron control local después del último control o al momento del fallecimiento. La única paciente que presentó una segunda recurrencia local se trató de forma exitosa con mastectomía. Una de las 15 mujeres que recibieron HDR evolucionó con una recurrencia inflamatoria que se trató de forma exitosa con mastectomía de rescate. En las cinco pacientes tratadas con 3D-CRT se logró preservación mamaria. Dos de las pacientes que recibieron LDR presentaron disrupción cutánea localizada. Cinco de las 42 participantes murieron; tres casos se atribuyeron a cáncer mamario metastásico. Una de las pacientes falleció como consecuencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Otra enferma murió por complicaciones cardíacas de la radioterapia previa. En una de las pacientes se verificó aparición de cáncer de mama contralateral. Los resultados estéticos a largo plazo, definidos por la escala cosmiética de Harvard y la modificación de Allegheny General Hospital (AGH) se consideraron aceptables. La escala AGH fue más precisa para notificar los cambios estéticos. **Conclusiones:** Estos datos a largo plazo permiten sugerir que la repetición de la tumorectomía y de la radioterapia posquirúrgica son factibles y podrían representar una alternativa a la mastectomía de rescate en las pacientes que evolucionan con RICM después de una cirugía de preservación mamaria. Se requiere un mejor sistema de cuantificación estética (escala AGH) para una identificación más adecuada del resultado cosmético posterior al retratamiento.

**Palabras clave:** cáncer de mama, recurrencia ipsilateral del cáncer de mama, radioterapia, preservación mamaria

#### Introducción

En la actualidad, se han superado los 20 años de seguimiento de los dos estudios independientes en fase III en

los que se demostró la equivalencia entre la tumorectomía sucedida de radioterapia posoperatoria como terapia de elección para la conservación mamaria, en reemplazo

de la mastectomía como tratamiento local principal,<sup>1,2</sup> con tasas de fracaso terapéutico local de hasta el 14%. En todo el mundo, la incidencia de cáncer de mama es superior a un millón de mujeres al año.<sup>3</sup> Una tasa de recurrencia del 2% al 14% equivaldría de 20 000 a 140 000 casos de recurrencia ipsilateral de cáncer de mama (RICM); la mayor parte de estas pacientes podrían beneficiarse con un nuevo intento de preservación mamaria. Actualmente se acepta que la terapia convencional de la RICM es la mastectomía de rescate, para la cual se ha demostrado un excelente índice de control local que supera el 90%,<sup>4,5</sup> pero los resultados cosméticos y funcionales no son adecuados. Se han descrito efectos psicológicos y a largo plazo de la mastectomía, así como alteraciones emocionales y físicas posteriores. Ganz y colaboradores han demostrado una clara relación causal entre la mastectomía y las dificultades prácticas, así como con una imagen corporal subjetiva negativa.<sup>6</sup>

Rowland y colaboradores observaron que las mujeres sometidas a mastectomía con reconstrucción presentaban una mayor incidencia de repercusión negativa sobre su vida sexual (45.4%), contra el 29.8% de las pacientes tratadas mediante tumorectomía.<sup>7</sup> Maunsell y colaboradores informaron que las mujeres jóvenes (menores de 40 años) eran afectadas de un modo significativamente menos negativo por la terapia de conservación mamaria, en comparación con la mastectomía.<sup>8</sup>

Los datos acerca de la radioterapia mamaria acelerada parcial (RMAP) han alcanzado una media mínima de seguimiento de 5 años en cinco estudios unicéntricos o multicéntricos.<sup>9-13</sup> En todos esos ensayos se ha demostrado que la eficacia y la seguridad de la RMAP son equivalentes a las de la mastectomía. En dos informes adicionales con más de 10 años de seguimiento se comprobaron tasas de control local del 91% al 95% en relación con la RMAP.<sup>14-15</sup> Estos datos conforman la información científica que fundamenta nuestra tarea en términos del retratamiento. En este artículo ofrecemos nuestros resultados y una revisión de la bibliografía.

## Materiales y métodos

Entre enero de 1998 y mayo de 2011, en 42 pacientes con RICM en estadio Tis o T<sub>1</sub> se indicó radioterapia bajo internación a continuación de una nueva exéresis quirúrgica como alternativa a la mastectomía de rescate, en el marco de un protocolo aprobado por el Comité Institucional de Revisión. Tres de estas pacientes habían recibido en forma previa radioterapia con inclusión de los campos mamarios en asociación con irradiación axilar por neoplasias no mamarias (dos casos de linfoma de Hodgkin y un caso de linfoma no Hodgkin). Estas mujeres se incluyeron en este grupo de retratamiento debido a que las neoplasias surgieron en la región axilar y en el contexto de un área anatómica que recibió dosis completas de radiación local (no menos de 4500 cGy) y, de otro modo, hubieran sido candidatas a la mastectomía. En todas las participantes con diagnóstico inicial de cáncer de mama había fracasado el tratamiento con tumorectomía y radioterapia externa posoperatoria del volumen mamario (4500 a 5040 cGy); en 21 pacientes se había indicado una dosis de refuerzo sobre el lecho tumoral (1000 a 2000 cGy).

La mediana de edad al momento del diagnóstico original para todo el grupo era de 55.5 años (intervalo de 25 a 89 años). El promedio del tiempo transcurrido hasta la recaída era de 10.6 años (intervalo de 0.4 a 46.0 años).

Cinco mujeres recibieron inicialmente quimioterapia sistémica (incluidas las dos pacientes con linfoma de Hodgkin) y un total de 27 participantes habían sido tratadas al menos con un modulador hormonal (tamoxifeno, anastrozol o ambos) en alguna etapa. Una paciente fue tratada con trastuzumab además de la quimioterapia sistémica. En 24 mujeres la recurrencia surgió a menos de 1 cm del tumor original, en cinco casos fue en "algún sitio", en otras 13 se describió en una localización no determinada en comparación con el tumor inicial y en las tres pacientes restantes la neoplasia surgió en el tejido mamario previamente irradiado como tratamiento de un linfoma. Aunque estas mujeres no evolucionaron con una típica RICM, se incluyeron en esta cohorte de estudio dado que se diagnosticó un cáncer de mama sobre un área mamaria irradiada en forma previa. Como criterio de inclusión, se consideró la ausencia de metástasis a distancia o de adenopatías regionales documentadas al examen físico, la radiografía de tórax, la tomografía computarizada (TAC), la gammagrafía ósea y un análisis de laboratorio sérico exhaustivo. En la única paciente con enfermedad metastásica antes del implante se había indicado quimioterapia en altas dosis y trasplante de médula ósea, las cuales constituían el tratamiento de elección al momento del diagnóstico. En esta enferma se había comprobado clínicamente la ausencia de enfermedad en los dos años previos a la aparición de la RICM y no se verificó la presencia de afección a distancia.

A partir de 2004, se realizaron en forma preoperatoria imágenes por resonancia magnética en todas las pacientes antes de la repetición de la tumorectomía; no se incluyeron en el estudio participantes con sospecha de enfermedad diseminada o lesiones mamarias contralaterales confirmadas por mamografía, ecografía o resonancia magnética.

A todas las pacientes se les informó con claridad que la mastectomía de rescate constituía el tratamiento convencional. En 11 mujeres, el implante se realizó al momento de la nueva tumorectomía, en forma posterior a la exéresis de la recurrencia tumoral. En estos casos, se requirieron márgenes negativos en la pieza quirúrgica demostrados por congelación. Se demostró la negatividad de todos los márgenes quirúrgicos en la evaluación patológica final antes de la colocación de los catéteres de braquiterapia. Se definió como margen final negativo de resección la ausencia de tumor en los límites de la pieza quirúrgica, de acuerdo con las recomendaciones del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP). Desde el comienzo del estudio, se decidió el tratamiento con radioterapia a dosis plena (dosis de 4500 cGy para los implantes intersticiales transitorios de baja dosis [LDR], 3400 cGy para la braquiterapia de alta dosis con balón [HDR] y 3850 cGy para la radioterapia conformacional tridimensional [3D-CRT]), en oposición a la terapia de dosis escalonada. De todos modos, una paciente tratada con HDR recibió sólo 3000 cGy en diez dosis de dos aplicaciones diarias dada la fragilidad de la piel mamaria y su avanzada edad (89 años).

En la Tabla 1 se informa la histología original y la de las recurrencias. Se utilizaron grapas quirúrgicas para identificar el lecho tumoral por métodos radiográficos; sin embargo, este abordaje se consideró innecesario para las imágenes por TAC de alta resolución, en la cual se reveló el lecho tumoral en forma muy precisa en el período posquirúrgico inmediato. Por lo tanto, este requisito fue descartado.



**Tabla 1.** Clasificación histológica de las recidivas.

Histología original	Histología de la recurrencia	n
CDI	CDI	15
CDI	CDIS	4
CDI	CLI	1
CLI	CLI	1
CLI	CDI	1
CLI	CDIS	1
CDIS	CDIS	11
CDIS	CDI	4
CS	CS	1
LH	CDI	2
LNH	CDIS	1

CDI, carcinoma ductal infiltrante; CDIS, carcinoma ductal *in situ*; CLI, carcinoma lobular infiltrante; CS, carcinosarcoma; LH, linfoma de Hodgkin; LNH, linfoma no Hodgkin.

### Técnica quirúrgica y planificación de los implantes LDR

Se efectuaron implantes en el lecho tumoral en las 22 pacientes que recibieron terapia intersticial de tipo LDR mediante catéteres de poscarga en el volumen clínico, definido como el lecho tumoral o el seroma de la cavidad con un margen no menor de 1 cm. Después de la reevaluación de la técnica en el contexto de los efectos adversos dermatológicos agudos de grado III de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, versión 3.0),<sup>16</sup> la estrategia LDR se modificó por medio de la limitación del implante de las semillas de braquiterapia en los catéteres con una profundidad mínima de 1 cm por debajo de la piel para reducir la dosis cutánea total. Con la actualización de la versión 4.0 de la CTCAE, se utilizó un espacio de 1.5 cm entre los catéteres coplanares adyacentes, con planos adyacentes de separación de 1 cm. En 20 de las 22 pacientes que recibieron LDR, el volumen de implante se confirmó mediante TAC con reconstrucción tridimensional para analizar los parámetros volumétricos. En los otros dos casos, el cálculo se realizó mediante radiografía ortogonal, dado que la estimación de la dosimetría por TAC no estaba aún disponible. Se implantó iridio 192 (media de actividad de 0.62 mg-Ra-Eq) en un procedimiento de poscarga con las pacientes internadas, para lograr una dosis total de 4500 a 5000 cGy (intervalo de 4500 a 5530 cGy). El promedio del  $V_{100}$  (volumen que recibe el 100% de la dosis) era de 105.44 cm<sup>3</sup> (intervalo de 36 a 260 cm<sup>3</sup>). La media del  $V_{150}$  se estimó en 29.78 cm<sup>3</sup> (intervalo de 0 a 105 cm<sup>3</sup>) y la del  $V_{200}$  era de 7 cm<sup>3</sup>. El promedio de la duración de la internación fue de 4.5 días.

### Técnica y planificación de los implantes HDR

Las pacientes que recibieron HDR fueron tratadas de acuerdo con los parámetros para terapia *de novo* propuestos por el protocolo B-39 del NSABP.<sup>17</sup> Todas las mujeres recibieron una dosis de 3400 cGy en dos fracciones diarias de 340 cGy, administradas con intervalos mínimos de 6 horas. La dosis se prescribió a una distancia de 1 cm del balón de superficie. El volumen de prescripción se definió de acuerdo con el protocolo B-39, para excluir la pared torácica (incluidos los músculos pectorales) y a una distancia de 5 mm desde la superficie cutánea si estas estructuras se localizaban en la proximidad del balón para proteger las costillas y la piel, en ese orden. Esta definición corresponde al protocolo *Planning Tumor Volumen for Evaluation* (PTV\_EVAL). En todas las pacientes se efectuó una planificación tridimensional del volumen de tratamiento.

**Tabla 2.** Harvard/NSABP Breast Cosmesis Grading Scale.\*

I. Excelente. En comparación con la mama no tratada, existe diferencia nula o mínima en el tamaño o la forma de la mama intervenida. La textura de ambas mamas es similar o apenas diferente. Puede verificarse engrosamiento, tejido de cicatrización o acumulación hídrica que no alcanzan para modificar la apariencia.
II. Buena. Hay escasa diferencia en la forma o el tamaño de la mama intervenida en comparación con la contralateral o con la apariencia original de la mama tratada. Puede persistir leve enrojecimiento u oscurecimiento. El engrosamiento o el tejido de cicatrización sólo provoca leves cambios en la forma o el tamaño.
III. Regular. Se reconocen diferencias evidentes en la forma y el tamaño de la mama intervenida. Estos cambios comprometen no más de un cuadrante de la mama. Pueden observarse niveles moderados de engrosamiento o tejido cicatrizal en la piel y la mama, así como cambios de coloración reconocibles.
IV. Mala. Acentuado cambio en la apariencia de la mama intervenida, con compromiso de más de un cuadrante de tejido mamario. Los cambios cutáneos pueden ser evidentes y deletéreos para la apariencia mamaria. Pueden observarse niveles graves de cicatrización y engrosamiento que alteran de modo destacado la apariencia de la mama.

\* Protocolo B-39 (formulario COS 40) del NSABP.

### Técnica y planificación de la 3D-CRT

La radioterapia externa se administró también de acuerdo con los parámetros para el tratamiento *de novo* de acuerdo con los estándares B-39.<sup>17</sup> Todas las pacientes recibieron una dosis planificada de 3850 cGy en dos fracciones diarias de 385 cGy, administradas con intervalos mínimos de 6 horas. En estas mujeres, el volumen tumoral clínico se definió en principio como el lecho de exéresis del tumor, que podía consistir en un seroma o en aire expandido en forma uniforme por 15 mm. Finalmente, se agregó un volumen adicional de 10 mm al volumen clínico para dar lugar al volumen planificado total. De un modo similar al empleado en las pacientes tratadas con braquiterapia con balón, el volumen de prescripción se modificó en función del protocolo B-39 para excluir la pared torácica total y a una distancia de 5 mm de la superficie cutánea si estas estructuras se encontraban en la proximidad de las costillas o de la piel mamaria, respectivamente. Esta estrategia de evaluación para planificación del volumen correspondía al protocolo PTV\_EVAL. Al igual que con otros modelos, en la planificación se utilizaron técnicas de volumetría tridimensional en todas las pacientes.

Los resultados estéticos fueron evaluados por los médicos tratantes mediante los criterios Harvard/NSABP<sup>18</sup> (Tabla 2) y *Allegheny General Modification*<sup>19</sup> ([AGM]; Tabla 3). Hemos elaborado la AGM a partir de la escala original Harvard/NSABP para clasificar de modo más apropiado el efecto cosmético de las mamas sometidas a retratamiento. En esta modificación se cuantifican los resultados estéticos después de la nueva cirugía por medio de la estimación de un puntaje basal, con el fin de evaluar de mejor manera la repercusión de la reiteración de la radioterapia.

### Resultados

Cuarenta de 42 pacientes (95%) estaban libres de enfermedad local, con una mediana de seguimiento de 67.5 meses (intervalo de 5 a 115 meses). En dos mujeres se observó alteración de la herida después de la nueva tumorectomía y del implante intersticial, con subsecuente cicatrización por primera intención. La técnica se modificó de acuerdo con la descripción anterior para reducir la dosis cutánea. Tras esta modificación, ninguna paciente evolucionó con complicaciones de grado 3. No se identificaron correlaciones entre la toxicidad aguda y el pronóstico estético final.

**Tabla 3.** Criterios *Alleggheny General Modification* de la escala Harvard/ NSABP.

<p>A0 (X). "X" constituye el nivel estético de acuerdo con la escala Harvard/ RTOG/NSABP en la etapa previa a la repetición de la cirugía y la terapia radiante.</p> <p>A1. En comparación con el estadio A0, existe diferencia nula o mínima en el tamaño o la forma de la mama intervenida. La textura de ambas mamas es similar o apenas diferente. Puede verificarse engrosamiento, tejido de cicatrización o acumulación hídrica que no alcanzan para modificar la apariencia.</p> <p>A2. En comparación con el estadio A0, hay escasa diferencia en la forma o el tamaño de la mama intervenida en comparación con la contralateral o con la apariencia original de la mama tratada. Puede persistir leve enrojecimiento u oscurecimiento. El engrosamiento o el tejido de cicatrización sólo provocan leves cambios en la forma o el tamaño.</p> <p>A3. En comparación con el estadio A0, se reconocen diferencias evidentes en la forma y el tamaño de la mama intervenida. Estos cambios comprometen no más de un cuadrante de la mama. Pueden observarse niveles moderados de engrosamiento o tejido cicatrizal en la piel y la mama, así como cambios de coloración reconocibles.</p> <p>A4. En comparación con el estadio A0, se observa acentuado cambio en la apariencia de la mama intervenida, con compromiso de más de un cuadrante de tejido mamario. Los cambios cutáneos pueden ser evidentes y deletéreos para la apariencia mamaria. Pueden observarse niveles graves de cicatrización y engrosamiento que alteran de modo destacado la apariencia de la mama.</p> <p>(El puntaje inicial debe incluir el nivel A0 (X) y todas las puntuaciones posteriores deben señalarse con los valores iniciales y posteriores a la intervención [por ejemplo: A1-A1 para un excelente resultado estético previo y posterior al retratamiento]. El puntaje inicial para este mismo ejemplo podría ser A1-AX para informar que se desconoce la puntuación a futuro).</p>
--

Una de las pacientes presentó una segunda RICM a los 23 meses del implante. Esta mujer fue tratada inicialmente en 1990 con tumorectomía y radioterapia posoperatoria de todo el volumen mamario (5040 cGy), con un refuerzo adicional del lecho tumoral de 1440 cGy. Su segunda RICM ocurrió en el centro geográfico del volumen de alta dosis del cuadrante superoexterno de la mama, con administración de 5500 cGy ( $V_{110}$ ) durante el implante intersticial. Los márgenes de la resección eran negativos y no se observó extensión intraductal. La histología correspondía a carcinoma ductal, tanto en la etapa inicial como en la recurrencia. No obstante, sólo se demostró comedonecrosis en la recurrencia. La paciente se trató en forma exitosa con mastectomía simple de rescate y continúa libre de enfermedad después de ocho años de la cirugía.

La otra mujer que evolucionó con recurrencia presentó originalmente un carcinoma ductal infiltrante (CDI) de grado nuclear intermedio (lesión inicial de 1 cm), mientras que la recurrencia consistía en un CDI de 2 cm que surgió nueve años después. La nueva recurrencia era un carcinoma inflamatorio aparecido en el campo de radiación. En esta paciente se observaron metástasis cerebrales y óseas.

En una de las participantes se comprobó necrosis grasa sucedida de una mastitis fulminante que requirió una mastectomía simple; no se identificó tejido tumoral en la pieza quirúrgica.

Dos de las pacientes murieron por metástasis diseminadas a los 17 y a los 24 meses de la colocación de los implantes, respectivamente. Una de ellas presentó metástasis antes de la braquiterapia, pero había sido evaluada como paciente libre de enfermedad por dos años tras la indicación de quimioterapia en altas dosis y trasplante autólogo de médula ósea antes de la colocación del implante; estos recursos constituían el tratamiento de elección para ese entonces. La segunda mujer evolucionó con metástasis cerebrales (sin confirmación histológica, pero con sospecha de cáncer de mama) a los 24 meses de los implantes de braquiterapia.

Una tercera paciente falleció por insuficiencia respiratoria 12 meses después del implante, como consecuencia de complicaciones relacionadas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de larga evolución. En la TAC realizada inmediatamente antes de la muerte no se demostraron anomalías pulmonares que permitieran sospechar enfermedad actínica. Todas las enfermas que murieron no presentaban fracaso de la terapia local al momento del deceso. Cuando las mujeres que fallecieron por enfermedad temprana se excluyeron del análisis, la media de seguimiento se incrementó de 67.5 meses a 74 meses. Una de las participantes presentó cáncer de mama contralateral que fue tratado de forma exitosa con cirugía mamaria local de preservación.

### *Pacientes tratadas con LDR*

Al finalizar el seguimiento, se calculó el puntaje estético de las pacientes tratadas con LDR (escala Harvard/SNABP; Tabla 2), considerado de grado 1 en 13 casos, de grado 2 en seis mujeres, y de grado 3 en otras tres enfermas. Ninguna de las pacientes recibió un puntaje de grado 4. Las dos participantes con disrupción cutánea significativamente más grave se categorizaron con un resultado estético de grado 2 cuando se completó la cicatrización. Se informaron telangiectasias en cinco pacientes. En cinco mujeres se verificaron peores resultados cosméticos después de la radiación, que se demostraron de mejor forma mediante la escala AGM (Tabla 3). Dos mujeres presentaron un resultado estético de grado  $A_1$ - $A_2$ , mientras que otras tres se clasificaron como de grado  $A_2$ - $A_3$ . Todos los resultados estéticos se estabilizaron a los 2 a 2.5 años posteriores al implante.

En nuestra evaluación de las pacientes con un puntaje cosmético final de 3 puntos, verificamos que ambas mujeres presentaban escaso parénquima mamario para colocar los implantes antes del procedimiento. Se llevó a cabo una encuesta verbal de las 22 participantes a los 6 meses y al año después del implante; todas se encontraban satisfechas con la realización del procedimiento de preservación mamaria, en comparación con la mastectomía, incluida la paciente que evolucionó con una nueva RICM.

### *Pacientes tratadas con HDR*

Ninguna de las participantes tratadas con HDR evolucionó con un eritema superior al grado 1 a nivel local. Siete de las 13 enfermas que recibieron braquiterapia con balón presentaron un puntaje estético final (escala Harvard/NSABP) de 1, otras tres de grado 2, y las restantes tres tenían una puntuación de grado 3. Cuando se aplicó la escala AGM, sólo se verificaron resultados estéticos adversos en una de las pacientes ( $A_2$ - $A_3$ ).

### *Pacientes tratadas con 3D-CRT*

Ninguna de las mujeres tratadas con 3D-CRT presentó un eritema superior al grado 1 en la región mamaria. En tres de las cinco pacientes tratadas con 3D-CRT se observó un puntaje estético final (escala Harvard/NSABP) de 2 puntos, mientras que dos mujeres evolucionaron con 3 puntos. Cuando aplicamos la escala AGM, ninguna de las participantes presentó deterioro en términos cosméticos.

En forma independiente del tratamiento y de la evolución (control local, fracaso local, efectos adversos agudos de grado 3), todas las pacientes estaban complacidas con la elección de la técnica de retratamiento y sólo una de ellas señaló que no optaría por tratarse nuevamente en otra ocasión, debido a los resultados estéticos de grado 3.

## Discusión

Para las pacientes que evolucionan con cáncer de mama sobre un territorio mamario previamente irradiado, el tratamiento aceptado es la mastectomía de rescate con reconstrucción o sin ella, que se asocia con excelentes tasas locales de recurrencia.<sup>5,19,20</sup> La histología del tumor primario o de la recurrencia no parecen generar repercusiones en términos de la opción de rescate. Las pacientes sometidas a una mastectomía de rescate se ven obligadas a optar por una opción mutilante. Aquellas que eligen una cirugía reconstructiva requieren cirugías prolongadas y, en ocasiones, múltiples. Si bien la reconstrucción se asocia con resultados cosméticos aceptables, nunca son similares a los de la mama original. Las mujeres en quienes se efectuó una mastectomía, aun con reconstrucción, refieren repercusiones significativas sobre su calidad de vida.<sup>6,7</sup> Muchas RICM son lesiones pequeñas al momento de su identificación durante el seguimiento de las mujeres que han padecido un cáncer de mama, dado que estas pacientes son controladas de modo más meticuloso, por lo cual el umbral de intervención diagnóstica y terapéutica es más reducido.

En un estudio de una cohorte de pacientes con recurrencias, un autor subdividió las participantes según la histología (invasiva contra no invasiva).<sup>21</sup> Virtualmente, todas las mujeres con lesiones invasivas iniciales volvieron a presentar este tipo de tumores, mientras que aquellas con una RICM posterior a un tratamiento de preservación para un CDI recurrieron con un nuevo CDI. No se identificaron diferencias en la supervivencia o el control local. En nuestro grupo de pacientes no se advirtió entre patrón de recurrencias. Muchos autores han descrito la presentación sincrónica de RICM con metástasis en otros órganos, la cual se observa en el 5% a 15% de las pacientes.<sup>22-24</sup> En estas mujeres se requiere una comparación cuidadosa de la relación entre los riesgos y los beneficios en relación con la calidad y la expectativa de vida, contra la realización de los extensos procedimientos de reconstrucción. Ya que muchas pacientes con cáncer de mama metastásico pueden vivir durante años, la presencia de metástasis no excluye a estas mujeres de la posibilidad de reconstrucción o incluso de repetidos intentos de preservación mamaria.

### Opciones aceptadas para la RICM

*Repetición de la exéresis quirúrgica.* Muchos autores han informado los resultados del tratamiento efectuado sólo con una nueva exéresis. Salvadori y colaboradores señalaron tasas de recurrencia local posterior a la RICM tratada con nueva exéresis del 19%, en comparación con un 4% en las mujeres tratadas con mastectomía de rescate, sin diferencias en la supervivencia libre de enfermedad.<sup>25</sup> Otros autores han informado tasas de recurrencia local del 35% en pacientes con RICM posterior a la cirugía de preservación mamaria asociada con radioterapia.<sup>22</sup> Los investigadores japoneses del *Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases* efectuaron tratamiento de rescate en 11 mujeres, con repetición de tumorectomía como única terapia en 30 pacientes.<sup>26</sup> Nueve de estas 30 enfermas presentaron una segunda recurrencia local dentro de los tres años. La tasa de supervivencia global a los cinco años fue del 90%.

La repetición de la tumorectomía se asocia con limitaciones. Dado que el volumen del tejido removido se incrementa de forma exponencial con el aumento de los márgenes lineales de resección, el requerimiento marginal puede dar lugar a resultados estéticos subóptimos. Debido a que el volumen se relaciona con el cubo del ra-

dio de la cavidad (volumen de una esfera:  $4/3 \times \pi \times \text{cubo del radio}$ ), las pequeñas diferencias lineales se magnifican en grandes diferencias de volumen. En las pacientes que se someten a resecciones repetidas, incluso los pequeños aumentos volumétricos pueden inducir malos resultados estéticos.

*Mastectomía de rescate.* El tratamiento convencional de la RICM posterior a una cirugía de preservación mamaria con irradiación es la mastectomía de rescate. En estudios con una cantidad relativamente grande de pacientes con RICM ( $n > 100$ ), la media de las tasas de fracaso local fue menor de 10%.<sup>20,21,25,27,28</sup> Con los avances en las técnicas de reconstrucción, como la cirugía oncoplástica y el uso de colgajos, así como con el mayor uso de expansores tisulares e implantes mamarios con siliconas o solución fisiológica, la mastectomía de rescate se considera aún una opción viable.

*Repetición de la radioterapia externa.* Algunos de los primeros retratamientos de las RICM con radioterapia involucraban la administración de irradiación externa posterior a la cirugía de preservación. En una publicación inicial se informó la supervivencia libre de enfermedad a los seis años de un caso clínico de RICM tratado mediante exéresis amplia con radioterapia externa posoperatoria.<sup>29</sup> En una cohorte con mayor cantidad de pacientes en la universidad de Pittsburgh (Deutsch y colaboradores),<sup>30</sup> 39 mujeres evolucionaron con RICM, las que habían sido tratadas originalmente con cirugía de preservación con radioterapia con 4500 a 5040 cGy en fracciones de 180 a 200 cGy. Cinco pacientes presentaron márgenes positivos de resección al momento de la nueva irradiación. Estas mujeres recibieron 5000 cGy adicionales (en fracciones de 200 cGy) de radioterapia externa con fotones o electrones. Ocho pacientes (20.5%) presentaron una segunda RICM; tres de estas recurrencias se ubicaban en el mismo cuadrante mamario que la RICM original. Tanto los médicos tratantes como las enfermas estaban satisfechos con los resultados estéticos.

*Braquiterapia como segunda radioterapia.* Muchos autores comunicaron resultados del retratamiento con LDR y señalaron tasas aceptables de control local y de resultados cosméticos en pacientes adecuadamente seleccionadas.<sup>15,19,31</sup> Chadha y colaboradores publicaron datos sobre el uso de dosis escalonadas y demostraron un control local libre de mastectomía en el 93% de las pacientes (14 de 15 casos) durante una mediana de seguimiento de 36 meses.<sup>31</sup> Las primeras seis mujeres recibieron LDR en una dosis de 3000 cGy antes de la titulación de la dosis a 4500 cGy, después de demostrar toxicidad aceptable en la cohorte inicial. Se informó un solo caso de repetición de la recurrencia en una enferma tratada con la dosis inicial de 3000 cGy. Estos resultados son comparables a los de nuestra cohorte más numerosa y uniforme.

Hannoun-Levi y colaboradores describieron su experiencia con 69 pacientes que evolucionaron con RICM tras la terapia de preservación.<sup>32</sup> Veinticuatro mujeres recibieron 30 cGy, mientras que en las restantes se administró una dosis total sobre el lecho tumoral de 45 a 50 Gy mediante el uso de hilos de iridio 192. Sólo 11 pacientes (16%) presentaron una segunda RICM después de una mediana de seguimiento de 50 meses. Sin embargo, no se clasificaron los resultados estéticos de acuerdo con los criterios de Harvard/NSABP. Las complicaciones a largo plazo incluyeron fibrosis, retracción, telangiectasias o necrosis en 50 pacientes. Los autores señalaron que la tasa de complicaciones de alto grado se incrementaba con la administración de dosis totales (radioterapia externa previa y recurrencias) superior a 100 Gy (4% contra 32.5%;

$p = 0.005$ ). Además, se describieron tasas más elevadas de recurrencia local en el subgrupo de pacientes con menor dosis total (43.8% contra 5.3%). Ese ensayo incluyó la cohorte más numerosa publicada en la actualidad.

Recientemente hemos combinado nuestros datos de tratamiento con LDR con aquellos de los investigadores del *Beth Israel Hospital*.<sup>33</sup> En el análisis de los datos combinados se obtuvo una cohorte numerosa, con tasas de supervivencia libre de mastectomía de 94.4% y de supervivencia global de 87.9% a los cinco años. En nuestra publicación inicial sobre terapia intersticial, se demostró la eficacia y seguridad en una cohorte no aleatorizada de pacientes consecutivas con una media de seguimiento de 35 meses.<sup>19</sup> Otros autores han confirmado nuestros resultados con la aplicación de esquemas escalonados de dosificación,<sup>31,32</sup> sin embargo, nuestro grupo de LDR constituye la mayor cohorte tratada mediante parámetros uniformes de dosis completas. Nuestros datos obtenidos después de una mediana de seguimiento de 67.5 meses fundamentan la aplicación de la radioterapia con LDR como un tratamiento estandarizado alternativo de las RICM. Existe baja probabilidad de cambios en los resultados estéticos en esta cohorte de tratamiento con LDR, ya que se alcanza estabilidad hacia los 2 a 2.5 años a partir de la braquiterapia, de acuerdo con nuestra experiencia.

La radioterapia indicada como tratamiento para la RICM, en lugar de la nueva exéresis, fue descrita por Petrovich y colaboradores.<sup>34</sup> Nueve pacientes definidas por los autores como "no candidatas a la terapia quirúrgica y con pocas probabilidades de beneficiarse de la sola radioterapia" fueron tratadas con la combinación de braquiterapia con LDR e hipertermia intersticial con microondas, con una media de dosis de terapia radiante de 25 a 50 Gy. Siete pacientes experimentaron una respuesta completa, definida como la regresión continua del tumor mantenida por no menos de 30 días. No se determinaron datos significativos en términos de supervivencia en este estudio en fase I-II.

Hannoun-Levi y colaboradores han publicado recientemente sus resultados acerca de la terapia con HDR intersticial.<sup>35</sup> Cuarenta y dos pacientes recibieron braquiterapia intersticial con HDR, constituida por 34 Gy en 10 fracciones administradas en cinco días consecutivos. Si bien esa cohorte fue, en general, de mayor edad que la nuestra (medianas de 65 contra 55 años), el intervalo hasta la aparición de recurrencia desde la finalización de la terapia hasta la aparición de RICM a los 11 años. La tasa de control local fue de 97% después de una mediana de seguimiento de 21 meses. Si bien el período de seguimiento no fue lo suficientemente extenso para validar la estabilidad del control local, se considera apropiado para evaluar los efectos adversos agudos y los resultados estéticos a largo plazo. Los efectos agudos se percibieron como aceptables y tanto el resultado cosmético definido por los médicos como la satisfacción de las pacientes fueron muy elevados.

La braquiterapia con dosis pulsadas (PDR) ha sido mencionada recientemente como retratamiento posterior a la repetición de la tumorectomía.<sup>36</sup> Kaumer-Domer y colaboradores informaron 39 casos de terapia ya sea con exéresis amplia ( $n = 15$ ) o cirugía de preservación tisular ( $n = 24$ ). Luego de la cirugía, se indicó a todas las pacientes PDR con un total de 50.1 Gy, con dosis fraccionadas de 0.6 a 1.0 Gy (media de 0.8 Gy) en intervalos horarios. La dosis se estimó para un volumen que incluía un margen de 2.0 cm alrededor del lecho tumoral, con la excepción de la piel en un margen no menor de 5 mm desde el implante. Después de una media de seguimiento de 57 meses, la tasa de control local a los cinco años

era de 93%. Sólo 24 pacientes se evaluaron en términos de morbilidad, resultados estéticos y calidad de vida; solamente cuatro de esas 24 mujeres presentaron efectos adversos tardíos. Los resultados estéticos se clasificaron como excelentes o buenos en el 37% de las mujeres, de acuerdo con dos evaluadores independientes, si bien no se especificó la escala cosmética de valoración.

A partir de la aparición de los catéteres de braquiterapia con balón, en 2002, comenzamos a utilizar estos equipos en pacientes con RICM y hemos informado nuestros resultados iniciales,<sup>37</sup> con expansión de nuestra experiencia junto al uso de 3D-CRT en un estudio posterior.<sup>38</sup> Ambas cohortes de pacientes están incluidas en el ensayo combinado antes presentado.

Sobre la base de los primeros datos, el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) ha iniciado el protocolo 1014 para el estudio del retratamiento radiante mamario parcial.<sup>39</sup> En este protocolo se aplica 3D-CRT hiperfraccionada, con 4500 cGy distribuidos en fracciones de 150 cGy en dos dosis diarias.

Aunque el sistema de puntuación Harvard/NSABP ha sido utilizado en forma tradicional para cuantificar los resultados estéticos posteriores al tratamiento *de novo*<sup>18</sup> (Tabla 3), consideramos esta escala como un método limitado para la descripción cosmética en las pacientes retratadas. Por lo tanto, se elaboró la modificación AGM a partir de los criterios de Harvard<sup>19</sup> (Tabla 3). Este sistema de puntuación se diferencia de la escala Harvard por la incorporación de un puntaje cosmético inicial previo a la nueva irradiación y de un puntaje final después del segundo procedimiento de conservación; así, el puntaje estético es más preciso para reflejar los efectos cosméticos del retratamiento a largo plazo. La puntuación estética posquirúrgica *de novo* en nuestra institución es de grado 1 (Harvard/SSABP) después de la tumorectomía inicial. Sin embargo, la degradación de los resultados estéticos en el retratamiento se demostró con mayor certeza mediante la modificación AGM en seis pacientes. Dado que en tres mujeres se informó un puntaje estético de 2 puntos y en otras dos se calculó en 3 puntos (una puntuación de 3 se considera estéticamente regular), la modificación AGM se considera relevante para la evaluación de los resultados cosméticos finales, así como una orientación para la selección de pacientes para el retratamiento. Sugerimos que en las mujeres que se presentan para un nuevo tratamiento de preservación debería proyectarse un puntaje posquirúrgico no mayor de 2 para lograr resultados cosméticos satisfactorios finales. Recomendamos criterios específicos de selección para todas las mujeres en quienes se considera la realización de una segunda tumorectomía y retratamiento radiante. En primer lugar debe evaluarse el estado clínico de la paciente, así como los riesgos y beneficios relativos a la prolongada supervivencia que se espera en estas mujeres, en relación con la expectativa de vida proyectada (en forma dependiente e independiente de la neoplasia). En segundo término, las pacientes deben disponer de adecuado volumen tisular residual para la colocación del implante y demostrar un resultado estético aceptable en la etapa posoperatoria para actuar en caso de un nuevo fracaso quirúrgico. En tercer lugar, recomendamos el retratamiento sólo en enfermas con características tumorales favorables (tamaño tumoral de hasta 2.0 cm, márgenes negativos de resección, ausencia de adenopatías clínicamente aparentes o enfermedad metastásica). Finalmente, todas las pacientes deben comprender con claridad que la mastectomía



es el tratamiento estandarizado aceptado. Recomendamos la información exhaustiva a todas las mujeres antes de la repetición de la terapia de preservación, pero se debe advertir a todas las pacientes que consultan con un puntaje de Harvard/NSABP no menor de 2 puntos acerca de la posibilidad de un deterioro del resultado cosmético, y acaso exhibir fotografías de enfermas previas con peores resultados estéticos para una mejor comprensión de la posible evolución final. Las pacientes elegidas deben contar con adecuado tejido mamario para la acomodación de los implantes después de la tumorectomía, con preservación cutánea para la ubicación de las semillas al menos 1.0 cm por debajo de la superficie de la piel para los implantes de LDR.

Pese a los datos a largo plazo de nuestra cohorte de pacientes tratadas con LDR, preferimos la utilización de balones de HDR, dada su sencillez de uso, la prescripción de dosis focalizadas, la administración de la terapia sin in-

ternación y las escasas complicaciones significativas. Aunque la 3D-CRFT parece el método más simple y rentable, con menor necesidad de personal técnico especializado, el volumen de tejido mamario que requiere irradiación debe aumentarse de modo exponencial debido a las restricciones de movimiento, las cuales no se observan con el uso de balones, ya que estos dispositivos se encuentran dentro del parénquima mamario.

## Conclusiones

La RICM constituye un desafío para pacientes y médicos. Recomendamos la posibilidad de un nuevo intento de preservación mamaria en enfermas adecuadamente seleccionadas con RICM, con el fin de incrementar la autopercepción y la satisfacción de las pacientes. Asimismo, proponemos la utilización de la modificación AGM en las mujeres retratadas para una comunicación más precisa de los resultados estéticos.

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

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

### Lista de abreviaturas y siglas

RICM, recurrencia ipsilateral de cáncer de mama; RMAP, radioterapia mamaria acelerada parcial; TAC, tomografía computarizada; NASBP, *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*; LDR, implante intersticial transitorio de baja dosis; HDR, braquiterapia de altas dosis con balón; 3D-CRT, radioterapia conformacional tridimensional; CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PTV\_EVAL, *Planning Tumor Volumen for Evaluation*; AGM, *Allegheeny General Modification*; CDI, carcinoma ductal infiltrante; PDR, braquiterapia con dosis pulsadas; RTOG, *Radiation Therapy Oncology Group*

### Cómo citar este artículo

Trombetta M, Julian TB. La radioterapia en la recurrencia ipsilateral del cáncer de mama tras la preservación de la glándula. *Trabajos Distinguidos Oncología* 24(1):4-11, Dic 2015.

### How to cite this article

Trombetta M, Julian TB. Radiotherapy in the treatment of ipsilateral breast tumor recurrence following breast conservation. *Trabajos Distinguidos Oncología* 24(1):4-11, Dic 2015.

### Autoevaluación del artículo

Se ha demostrado la equivalencia entre la tumorectomía sucedida de radioterapia posoperatoria como terapia de elección para la conservación mamaria, en reemplazo de la mastectomía como tratamiento local principal, con tasas de fracaso terapéutico local de hasta el 14%.

### ¿Cuál es la terapéutica convencional aceptada de las recidivas ipsilaterales del cáncer de mama en pacientes con cirugía previa de preservación?

A, La quimioterapia sistémica; B, La quimioembolización; C, La radioterapia con haces de cobalto; D, La mastectomía de rescate; E, Ninguna es correcta.

Verifique se respuesta en [www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/125118](http://www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/125118)

### Bibliografía

- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227-32, 2002.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus radiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233-41, 2002.
- Globocan 2008: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/all.asp>.
- Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, et al. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:269-277, 1991.
- Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 11:44-48, 1993.
- Ganz P, et al. Breast conservation versus mastectomy; is there a difference in Psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer* 69:1729-1738, 1992.
- Rowland et al. Role of breast reconstruction in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *JNCI* 92:1422-1429, 2000.
- Maunsell E, et al. Psychological distress after initial treatment for breast cancer: a comparison of partial and total mastectomy. *J Clin Epidemiol* 42:765-771, 1989.
- Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, et al. Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early stage breast cancer. *Am J Surg* 194:456-62, 2007.
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy for early breast cancer: Results of the German-Austrian multicenter Phase II trial. *Brachytherapy* 8:107, 2009.
- King TA, Bolton JS, Kuske RR, et al. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for Tis, 1, 2 breast cancer. *Am J Surg* 180:299-304, 2000.
- Polgar C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma – 5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:694-702, 2007.
- Arthur DW, Winter K, Kuske RR, et al. A phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:467-73, 2008.
- Vicini FA, Antonucci V, Wallace M, et al. Long-term efficacy and patterns of failure after accelerated partial breast irradiation: a molecular assay-based clonality evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:341-6, 2007.
- Polgar C, Major T, Fodor J, et al. Accelerated partial breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiation Oncol* 94:274-279, 2010.
- [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).
- NSABP Protocol B-39/ RTOG Protocol 0413. A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer.
- NSABP Protocol B-39/ RTOG Protocol 0413. A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer; form COS.

19. Trombetta M, Julian TB, Kim Y, et al. The Allegheny General Modification of the Harvard Breast Cosmesis Scale for the Retreated Breast. *Oncology* 23, 2009.
19. Trombetta M, Julian T, Bhandari T, et al. Breast conservation surgery and interstitial brachytherapy in the management of locally recurrent carcinoma of the breast: The Allegheny General Hospital experience. *Brachytherapy* 7(1):29-36, 2008.
20. Doyle T, Schultz D, et al. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 51(1):74-80, 2001.
21. Huang E, Bucholz T, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology. *Cancer* 95(10):2059-2067, 2002.
22. Kurtz JM, et al. Results of salvage surgery for mammary recurrence following breast conserving therapy. *Ann Surg* 207:347-351, 1988.
23. Fowble B, Solin L, Schultz D, et al. Breast recurrence following conservation surgery and radiation: Patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:833-842, 1990.
24. Haffty BG, Fischer D, Beinfeld M, et al. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:293-298, 1991.
25. Salvadori, B, Marubini E et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br Journ Surg* 86:84-87, 1999.
26. Komoike Y, Motomura K, et al. Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery. *Oncology* 64:1-6, 2003.
27. Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 11:44-48, 1993.
28. Cajucom C, Tsangaris T, Nemoto T, et al. Results of salvage mastectomy for local recurrence after breast-conserving surgery without radiation therapy. *Cancer* 57(5):1174-1179, 1993.
29. Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, et al. Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:3-9, 1989.
30. Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 53(3):687-691, 2002.
31. Chadha M, Feldman S, Boolbol S, et al. The feasibility of a second lumpectomy and breast brachytherapy for localized cancer in a breast previously treated with lumpectomy and radiation therapy for breast cancer. *Brachytherapy* 7:22-28, 2008.
32. Hannoun-Levi JM, Houvenaeghel G, Ellis S, et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1385-92, 2004.
33. Chadha M, Trombetta M, Boolbol S, et al. Management of a small recurrence in the previously irradiated breast; is there a second chance for breast conservation? *Oncology* 11:933-40, 2009.
34. Petrovich Z, Langholz B, Lam, K, et al. Interstitial microwave hyperthermia combined with Iridium-192 radiotherapy for recurrent tumors. *Am J Clin Oncol* 12(3):264-268, 1989.
35. Hannoun-Levi J, Castel J, Plesu, A et al. Second conservative treatment for ipsilateral breast cancer recurrence using high-dose rate interstitial brachytherapy: preliminary clinical results and evaluation of patient satisfaction. *Brachytherapy* 10(3):171-7, 2011.
36. Kauer-Dorner D, et al. Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: Alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. *Radiation Oncol* (2011); E Pub ahead of print.
37. Trombetta M, Julian TB, Miften M, McWilliams W, Kim Y, Parda D. The use of the MammoSite® balloon applicator in re-irradiation of the breast. *Brachytherapy* 7:316-319, 2008.
38. Trombetta M, Julian TB, Werts ED, Colonias A, Betler J, Kotinsley K, Kim Y, Parda D. Comparison of conservative management techniques in the re-treatment of ipsilateral breast tumor recurrence. *Brachytherapy* 10(1):74-80, 2011.
39. RTOG protocol 1014: A phase II study of repeat breast preserving surgery and 3D-conformal partial breast re-irradiation (PBR) for local recurrence of breast carcinoma; <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1014>.

### Curriculum Vitae abreviado del autor



**Mark Trombetta.** Profesor Adjunto de la Facultad de Medicina de la Universidad Drexel y del Colegio de Medicina de la Universidad de Temple, Filadelfia, EE.UU. Miembro del Colegio Americano de Radiología y de la Facultad Americana de Radiación Oncológica. Certificado en la Subespecialidad de Braquiterapia de la Comisión Americana de Radiología. Práctica enfocada en Cáncer de Mama y Braquiterapia. Autor de 40 trabajos científicos y más de 100 *abstracts* científicos. Es revisor para 13 periódicos profesionales y miembro del Consejo Editorial de cuatro periódicos científicos.

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

## 1 - Los Ligandos de los Receptores Opioides Kappa Regulan la Angiogénesis en el Crecimiento y en los Tumores

Yamamizu K, Hamada Y, Narita M

National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.; Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tokyo, Japón

[*Kappa Opioid Receptor Ligands Regulate Angiogenesis in Development and in Tumours*]

**British Journal of Pharmacology** 172(2):268-276, Ene 2015

*En esta reseña se analizó el papel del sistema opioide en los vasos sanguíneos, especialmente en la angiogénesis, durante el crecimiento y el desarrollo y en las neoplasias.*

Si bien, inicialmente, los opioides endógenos se caracterizaron en el cerebro y la médula espinal, donde regulan las funciones fisiológicas como el dolor, el tono emocional, los circuitos de recompensa en los tejidos neurales, sus transmisores y receptores (mu, kappa y delta), también se hallan en tejidos extraneurales como los ganglios, el intestino, el bazo, el estómago, los pulmones, el páncreas, el hígado, el corazón y los vasos sanguíneos. Uno de los primeros eventos en la organogénesis es el desarrollo del sistema vascular, que contribuye con la formación de la mayoría de los órganos. Está establecido que hay una conexión entre la red vascular y la red neuronal a lo largo del desarrollo y en la adultez. La vasculatura puede comunicarse con las neuronas y formar redes vasculares tridimensionales.

En estudios publicados en 2003 ya se señaló que muchos de los eventos de la formación vascular normal durante la embriogénesis reaparecen durante la angiogénesis *de novo*, observada en los adultos en la angiogénesis tumoral y la neovascularización inducida luego del daño tisular. En diversas investigaciones se halló que los sistemas opioides cumplen un papel importante en las funciones vasculares, aunque se desconocen los mecanismos moleculares y su acción fisiológica.

En esta revisión se analizó el papel del sistema opioide en los vasos sanguíneos, especialmente en la angiogénesis durante el crecimiento y el desarrollo y en las neoplasias.

### Papel de los sistemas opioides en el desarrollo vascular

Entre los factores de crecimiento vascular, la vía de señalización del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]) constituye el modulador principal del desarrollo vascular durante la embriogénesis y la neovascularización en pacientes adultos. La angiogénesis *de novo* es un proceso importante en la embriogénesis y en muchos tipos de tumores malignos. El equilibrio entre los activadores angiogénicos y los inhibidores controla la formación de brotes, la elongación y la estabilización de los vasos sanguíneos en la mayoría de los órganos y los tumores. Las alteraciones en este equilibrio producen angiogénesis patológica. Diversos activadores como el VEGF tienen

mayor expresión en el microambiente tumoral e inducen angiogénesis tumoral, que se denomina cambio angiogénico.

Los sistemas opioides están presentes principalmente en los tejidos neurales y están involucrados en la neurogénesis durante el desarrollo cerebral. Los receptores opioides mu, delta y kappa actúan principalmente como receptores inhibitorios acoplados a la proteína G y los opioides endógenos (endorfinas, encefalinas y dinorfinas), que regulan las funciones fisiológicas. Los receptores opioides kappa, pero no los mu o los delta, tienen mayor expresión en los progenitores vasculares y las células endoteliales y regulan de manera negativa la diferenciación de las células endoteliales y la formación vascular *in vitro* mediante la inhibición de la vía de señalización de adenosín monofosfato cíclico/proteínquinasa A. La activación de los receptores opioides kappa inhibe la expresión del receptor tipo 2 del VEGF (VEGFR2) y las neurofilina 1 (NRP1).

En los ratones que carecen de receptores opioides kappa o dinorfina, un agonista endógeno del receptor kappa, se observó el incremento significativo en la formación vascular en embriones. El sistema del receptor opioide kappa parece ser un regulador inhibitorio dual de la diferenciación de células endoteliales y la angiogénesis vascular.

### Papel del sistema de receptores opioides kappa en la angiogénesis tumoral

La angiogénesis tumoral se requiere para la progresión tumoral. El equilibrio entre la activación endógena y la inhibición de la angiogénesis mantiene la vasculatura quiescente para lograr la homeostasis. Una característica de los vasos de sangre tumorales es que pierden el equilibrio entre los controles positivos y negativos, ya que no se mantiene la quiescencia y, por el contrario, se produce una progresión constante de la angiogénesis tumoral. La restauración del equilibrio entre la activación y la inhibición de la angiogénesis constituye una estrategia terapéutica en oncología. Los factores de crecimiento y la hipoxia inducen la expresión del gen del VEGF-A.

El factor de transcripción inducible por la hipoxia (HIF) es un inductor potente del VEGF y contribuye a la formación vascular durante la embriogénesis y la adultez, y su expresión aumenta en diversos tipos de tumores, lo cual incrementa la angiogénesis por medio del VEGF. Las moléculas de señalización oncogénica, como Ras y Myc en las células cancerosas, producen regulación por aumento (*upregulation*) en la expresión de VEGF, lo que lleva a la formación de la vasculatura y la proliferación tumoral.

Los inhibidores de la angiogénesis tumoral dirigidos a la vía de señalización del VEGF se utilizan como terapia oncológica. El bevacizumab es el primer anticuerpo monoclonal humanizado dirigido específicamente al VEGF-A, aprobado por la *Food and Drug Administration* en 2004 para el tratamiento del cáncer colorrectal, renal, de pulmón de células no pequeñas y el glioblastoma. Posteriormente, en 2008, se aprobaron el sunitinib y el sorafenib como inhibidores múltiples de la tirosinquinasa,

que en ensayos clínicos demostraron eficacia contra diversos tumores sólidos. Si bien las terapias dirigidas contra el VEGF en el cáncer demostraron su eficacia para la prevención de la angiogénesis tumoral, la mayoría de los pacientes presentará resistencia adquirida al tratamiento antiangiogénico, con nuevo crecimiento vascular rápido después de su interrupción. Los tratamientos dirigidos contra el VEGF ejercen efectos adversos, como hipertensión y disfunción renal con proteinuria. Esta información destaca la necesidad de contar con nuevos objetivos para los agentes antiangiogénicos, que permitan lograr una inhibición continua de la angiogénesis. Hasta 2005 se identificaron aproximadamente 30 inhibidores endógenos de la angiogénesis.

Los analgésicos opioides, como la morfina, son ampliamente utilizados para el alivio del dolor en todos los tipos de cáncer, pero su efecto sobre el crecimiento tumoral es discutible. En un estudio de 2010 se halló que la morfina suprimió la angiogénesis tumoral mediante la inhibición de la transcripción de HIF, factor que aumenta la expresión de VEGF y sus receptores. Además, la morfina fue capaz de inhibir la proliferación de las células tumorales mediante la activación de p53; también estimuló la proliferación de las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC [*human umbilical venous cord endothelial cell*]) y promovió la neovascularización tumoral en las células tumorales del cáncer de mama. La metilnaltrexona, un antagonista periférico del receptor opioide  $\mu$ , actuó de manera sinérgica con el 5-fluorouracilo y el bevacizumab sobre la inhibición de la proliferación y la migración de las células endoteliales en la microvasculatura pulmonar inducida por VEGF en los seres humanos. Sin embargo, en estudios *in vitro* este agente también provocó el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.

Los autores evaluaron si los agonistas opioides pueden actuar como agentes anticancerígenos mediante la inhibición de la vía de señalización del VEGF en las HUVEC y las células endoteliales purificadas de adultos y ratones, que tienen mayor expresión de receptores opioides  $\kappa$ , pero no  $\delta$  o  $\mu$ . El tratamiento con los agonistas del receptor opioide  $\kappa$ , U50, 488H y TRK820 inhibió significativamente la migración y la formación vascular en las HUVEC por medio de la supresión de la expresión de VEGFR2. La terapia con un antagonista del receptor opioide  $\kappa$  bloqueó los efectos de los agonistas sobre la migración en las HUVEC. No obstante, se desconoce si el sistema de receptores opioides  $\kappa$  actúa *in vivo* como un mediador antiangiogénico sólo de la vasculatura tumoral o si también es funcional en otros linajes celulares como los pericitos, las células de sangre y los tumores *per se*. El agonista del receptor opioide  $\kappa$ , TRK820 (nalfurafina), fue aprobado en Japón para el prurito urémico relacionado con la hemodiálisis, pero también podría ser útil como terapia antitumoral, ya que suprime la angiogénesis tumoral. Sin embargo, la tolerancia también puede surgir con el uso repetido de agonistas del receptor opioide. Al respecto, los datos experimentales en modelos con ratones indicaron que el tratamiento continuo con dosis altas de agonistas del receptor opioide  $\kappa$  puede provocar la aparición de tolerancia a los efectos antiangiogénicos en los tumores o inducir efectos bifásicos sobre la angiogénesis tumoral. No obstante, la mejor comprensión de los ligandos del receptor opioide  $\kappa$  como reguladores antiangiogénicos y la capacidad para

inhibir la angiogénesis tumoral mediante la manipulación del sistema de receptores-ligandos opioides puede llevar a la producción de terapias oncológicas eficaces

## Conclusión

La angiogénesis *de novo* es un proceso importante en la embriogénesis y en muchos tipos de cáncer. El equilibrio entre los activadores y los inhibidores angiogénicos controla la formación de brotes, la elongación y la estabilización de los vasos sanguíneos en la mayoría de los órganos y en los tumores. Si bien se han hecho progresos significativos en la comprensión de los agonistas opioides como factores antiangiogénicos en el desarrollo vascular y en los tumores, todavía resta mucho por conocer. Aún no se dilucidaron completamente los principios de los opioides que actúan como inhibidores de la angiogénesis o la intensidad y el grado de contribución de estos agentes en la angiogénesis fisiológica en el desarrollo y en los tumores. Tampoco se sabe si los opioides de los tejidos neurales contribuyen con la función y la formación vascular en situaciones patológicas. La comprensión de la interacción compleja entre los sistemas opioides y la señalización de VEGF, con el control de todos los aspectos de la formación y la remodelación vascular, puede aportar objetivos más específicos para las intervenciones terapéuticas futuras



+ Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148399](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148399)

## 2 - Papel de la Terapia Antiangiogénica en el Tratamiento del Carcinoma Hepatocelular: el Debate Está Abierto

Sun H, Zhu MS, Xu LB y colaboradores

University Hospital Münster, Münster, Alemania; Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong, China

[*Role of Anti-Angiogenesis Therapy in the Management of Hepatocellular Carcinoma: The Jury is Still Out*]

World Journal of Hepatology 6(12):830-835, Dic 2014

*En esta revisión se analizó el papel de la terapia antiangiogénica en el carcinoma hepatocelular y los mecanismos de aparición de resistencia.*

El cáncer hepático primario (CHP) es una de las neoplasias más frecuentes y el 90% de los casos corresponde al carcinoma hepatocelular (CHC) en la mayoría de los países. El CHP es la segunda causa de muerte secundaria al cáncer en todo el mundo y el CHC representa el quinto tipo de carcinoma más frecuente en los varones y el séptimo en frecuencia en las mujeres. La incidencia de CHC está en aumento a nivel mundial debido al incremento en las causas infecciosas vinculadas con los virus de la hepatitis B y C. Principalmente, el tratamiento del CHC depende del estadio tumoral y de la función hepática residual y las estrategias curativas se centran en la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación local, que mejoran la supervivencia en los estadios



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



iniciales. Sin embargo, en gran número de pacientes el diagnóstico de CHC se realiza en etapas avanzadas debido a la ausencia de síntomas durante las fases iniciales y a la rápida progresión de las células cancerosas, lo cual explica su alta mortalidad.

Hasta que surgieron las terapias moleculares dirigidas con anticuerpos monoclonales, las moléculas pequeñas y las vacunas, no se contaba con opciones terapéuticas eficaces en los estadios avanzados de la enfermedad o ante la progresión después de los fracasos con los tratamientos previos. Dado que el CHC es un tumor sumamente vascularizado, los tratamientos antiangiogénicos parecen eficaces al inhibir la formación de vasos de sangre en los tejidos cancerosos. Sin embargo, en el CHC, la eficacia y la seguridad de las terapias moleculares dirigidas siguen siendo motivo de discusión.

En esta revisión se analizó el papel de la terapia antiangiogénica en el CHC y los mecanismos de aparición de resistencia.

### Resistencia a las drogas antiangiogénicas de las células del CHC

El sorafenib es un inhibidor de múltiples quinasas, disponible por vía oral, con propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas sobre los tumores por medio del bloqueo de Raf y de la señalización del receptor tirosinquinasa del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]) y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF [*platelet-derived growth factor*]). Este agente fue la primera terapia molecular dirigida aprobada para el tratamiento del CHC avanzado. En 2008 se realizó un estudio en fase III, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, en 21 países occidentales, que mostró la prolongación de la supervivencia y el tiempo hasta la progresión radiológica de 3 meses en el CHC avanzado.

En un ensayo publicado en 2009 también se documentó la eficacia y la tolerabilidad del sorafenib en el CHC en pacientes de la región de Asia-Pacífico. En 2 estudios recientes, de 2012 y de 2014, en fase IV, que incluyeron más de 1500 pacientes con CHC irreseccable, se corroboró la eficacia y la seguridad. Sobre esta base, se demostró que el sorafenib es la monoterapia estándar de primera línea para las personas con CHC avanzado. No obstante, la eficacia y la seguridad de las terapias moleculares dirigidas siguen siendo discutibles y distan de ser satisfactorias. Asimismo, después de muchos años de investigación, se verificó que la mediana de la supervivencia de los pacientes con CHC, tratados con sorafenib, no es superior a un año.

Varios estudios recientes que evaluaron otras terapias moleculares dirigidas, como el erlotinib en combinación con sorafenib, el brivanib o everolimús después del fracaso de la terapia con sorafenib, no demostraron beneficios en cuanto a la supervivencia, en tanto que el sunitinib fue significativamente inferior al sorafenib y el brivanib tuvo menor tolerabilidad. La causa principal del fracaso terapéutico en el cáncer es la aparición de resistencia a la terapia molecular dirigida. Se observó resistencia primaria en pacientes con CHC que inicialmente no presentaron sensibilidad al tratamiento con sorafenib debido a indiferencia intrínseca. Después de la exposición prolongada, las células tumorales pueden volverse gradualmente resistentes y menos susceptibles al sorafenib, con la consiguiente resistencia adquirida.

Tanto la resistencia primaria como la adquirida al sorafenib se documentaron en pacientes con CHC. También, se observó que algunas líneas celulares del CHC como Hep3B y SNU-449 fueron inherentemente resistentes al sorafenib y que un posible determinante de la resistencia inherente puede ser la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR [*epidermal growth factor receptor*]). En ese sentido, se demostró que el EGFR y el receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano redujeron la susceptibilidad de las células del CHC al sorafenib.

Aún se desconocen los mecanismos moleculares exactos involucrados en la resistencia adquirida al sorafenib y en diversas investigaciones se involucró la activación de la vía de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/Akt, así como múltiples mecanismos como las células madre cancerosas, la transición epitelial mesenquimática, la autofagia y el microambiente, entre otros. Algunos autores también postularon que las terapias antiangiogénicas pueden provocar la progresión tumoral y la aparición de metástasis. En una investigación publicada en 2009 se informó que el sunitinib, un inhibidor del receptor del VEGF y de los receptores quinasa de PDGF, promovió el crecimiento tumoral y las metástasis después del tratamiento a corto plazo. En la misma línea, se documentó que las terapias antiangiogénicas dirigidas contra la vía de señalización del VEGF desencadenaron la progresión de los tumores, con incremento en la invasión local, linfática y las metástasis a distancia. En pacientes con CHC avanzado con resistencia adquirida al sorafenib se observó el incremento en el crecimiento tumoral, con potencial para producir metástasis. La comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la resistencia a la terapia antiangiogénica puede permitir la identificación de los objetivos moleculares clave para el logro de mayor eficacia.

### Nuevos mecanismos de resistencia a los agentes antiangiogénicos

En los últimos 5 años se acumularon cada vez más pruebas acerca de que las células endoteliales derivadas del tumor (CET) tienen un aspecto histológico distinto respecto de las células endoteliales sanas (CES), que pueden contribuir a la resistencia a las terapias antiangiogénicas. En 2009 se informó que las CET, en los tejidos humanos de CHC, mostraron mayor capacidad angiogénica y resistencia al sorafenib que las CES. Algunos investigadores concluyeron que las CET pueden adquirir anomalías citogenéticas moleculares en el microambiente tumoral, aunque los mecanismos moleculares subyacentes a la resistencia de estas células a las terapias antiangiogénicas se desconocen. Un mecanismo posible puede ser la transdiferenciación de células tumorales en células endoteliales vasculares y la participación de la vía de señalización Notch mediada por el ligando 4 tipo delta en la vascularización activa, y que el bloqueo de este último produjo la inhibición del crecimiento tumoral aun en los casos de resistencia a los tratamientos dirigidos contra VEGF.

### Conclusión

Actualmente, la única terapia molecular dirigida aprobada en el CHC avanzado es el sorafenib. Sin embargo, los beneficios en la supervivencia a largo plazo con este agente son limitados. Se evaluaron otras drogas antiangiogénicas en ensayos preclínicos y clínicos en el

CHC, con resultados poco satisfactorios. Es necesaria la identificación de nuevas terapias antiangiogénicas, así como mejorar las disponibles, para el tratamiento del CHC.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148398](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148398)

### 3 - Quimioterapia Continua frente a Quimioterapia Intermitente para el Cáncer Colorrectal con Metástasis: Revisión Sistemática y Metanálisis

Berry SR, Cosby R, Kryzkanowska MK y colaboradores

Sunnybrook Odette Cancer Centre, Toronto; McMaster University, Hamilton; Princess Margaret Cancer Centre, Toronto y otros centros participantes; Canadá

[Continuous versus Intermittent Chemotherapy Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis]

Annals of Oncology 26(3):477-485, Mar 2015

*Las estrategias intermitentes de administración de quimioterapia en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico inoperable no reducen de manera significativa la supervivencia general, pero mejoran la calidad de vida, en comparación con la quimioterapia continua.*

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia en frecuencia en los hombres y la segunda en las mujeres, con una cantidad estimada de 1.23 millones de nuevos casos por año. Se calcula que en 2008 hubo 608 000 muertes por CCR en todo el mundo, lo que representa el 8% de todas las muertes por cáncer. Estas cifras destacan la importancia de mejorar los resultados del tratamiento del CCR.

Desde 1990 en adelante han surgido nuevos fármacos citotóxicos y nuevos agentes biológicos eficaces para el tratamiento del CCR metastásico (CCRM) no resecable; los estudios controlados han mostrado los beneficios del agregado de estos fármacos al tratamiento estándar con una fluoropirimidina. Actualmente, la supervivencia promedio de estos pacientes es de 20 meses; el aumento del tiempo de supervivencia incrementa las posibilidades de que aparezcan efectos tóxicos, por lo que se buscan estrategias para disminuir la toxicidad.

Las estrategias de quimioterapia (QT) intermitente generalmente comprenden un período de inducción con QT (con el agregado de un agente biológico o sin él), seguido por un período en el que se interrumpe la QT, ya sea de manera parcial o total; el ciclo se cierra con la reintroducción de la QT de inducción. El objetivo de las estrategias de QT intermitente en el tratamiento de primera línea del CCRM es mantener la eficacia del tratamiento e incrementar simultáneamente la calidad de vida.

Los estudios controlados y aleatorizados (ECA) individuales sobre la QT intermitente han arrojado resultados variables; de acuerdo con esto, los autores llevaron a cabo una revisión sistemática y un metanálisis de ECA diseñados para evaluar la QT intermitente en el CCRM.

#### Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline y Embase, entre 2000 y 2014, para identificar estudios relevantes. Se buscó, además, en las

actas de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) y del *European Cancer Congress* (ECC), entre 2000 y 2013. Se incluyeron publicaciones en inglés de ECA en fase II o en fase III, que compararon la QT continua con la QT intermitente, en individuos adultos con CCRM. Los ECA mencionados en metanálisis o en revisiones sistemáticas también fueron incluidos.


Los datos obtenidos fueron agrupados en un modelo de efectos aleatorios, con las normas propuestas por la base de datos Cochrane. Se eligió el cociente de riesgo instantáneo (HR) como el estadístico principal; la varianza del HR se calculó a partir de las desviaciones estándares informadas en los ECA. La heterogeneidad estadística fue calculada mediante la prueba de la *chi* al cuadrado y del estadístico *I*<sup>2</sup>. Un valor de  $p \leq 0.10$  o un  $I^2 > 50\%$  fueron considerados indicativos de heterogeneidad estadística. Un HR < 1.0 señaló que los pacientes que recibieron QT intermitente tuvieron menor probabilidad de experimentar el evento estudiado (mortalidad). El metanálisis se realizó solamente para la medida de resultado "supervivencia general". Se realizó un análisis de sensibilidad para comprobar la solidez de los datos.

#### Resultados

La búsqueda arrojó 560 estudios (Medline), 1618 estudios (Embase), 12 y 10 resúmenes (en ASCO y ESMO/ECC, respectivamente). Después de la selección inicial, se retuvieron 11 ECA ( $n = 4854$ ), a los que se agrupó para el metanálisis. Los 11 estudios involucraron pacientes adultos con CCRM inoperable y compararon la QT de primera línea con la QT intermitente. Los pacientes no habían recibido tratamiento previo por enfermedad metastásica en ninguno de los estudios. Ocho de los ensayos eran estudios de superioridad y 3, de no inferioridad. La QT intermitente de los distintos trabajos tuvo algunas características variables, tales como la duración de la inducción, el momento de reintroducción de la inducción y la definición de enfermedad progresiva. Todas las investigaciones, excepto una, continuaron con la estrategia intermitente hasta que se encontró progresión de la enfermedad.

Siete de los estudios comunicaron la tasa de respuesta general (TRG), sobre un análisis por intención de tratar; en estos 7 estudios, la TRG fue similar en ambas ramas del ensayo (QT intermitente y QT continua). La supervivencia libre de progresión (SLP) de la enfermedad se informó en 7 trabajos, pero tuvo diferencias significativas en sólo 3 de los estudios; en 2 investigaciones, la SLP fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron QT continua ( $p = 0.0017$  y  $p < 0.0001$ , respectivamente), mientras que, en un tercer estudio, la SLP fue mayor en los pacientes tratados con QT intermitente ( $p = 0.002$ ).

La supervivencia general estuvo disponible en 10 de los 11 trabajos y el HR, en 8 estudios ( $n = 4508$ ); no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos. El metanálisis de todos los estudios incluyó más de 3000 pacientes y no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias de QT (HR: 1.03; intervalo de confianza del 95%

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

[IC 95%]: 0.96 a 1.10,  $p = 0.38$ ). La supervivencia general no mostró diferencias significativas entre la QT continua y la QT intermitente cuando se consideraron todos los estudios con tratamiento de mantenimiento (HR: 1.00; IC 95%: 0.88 a 1.14,  $p = 0.99$ ), todos los ensayos sin tratamiento de mantenimiento (HR: 1.03; IC 95%: 0.94 a 1.14,  $p = 0.50$ ) y todos los trabajos con una combinación de QT (HR: 1.05; IC 95%: 0.98 a 1.13,  $p = 0.19$ ).

Respecto de la toxicidad hematológica de grado 3 o de grado 4, hubo tasas similares de anemia con ambas estrategias terapéuticas. Se detectaron más casos de neutropenia con la QT continua, aunque sólo alcanzó significación estadística en uno de los estudios. La prevalencia de trombocitopenia fue similar en los dos grupos, en los estudios que investigaron esta variable. La incidencia de toxicidad no hematológica fue similar en los dos grupos. Sin embargo, la QT intermitente se asoció con un número significativamente mayor de náuseas y de vómitos, de mucositis y de exantema mano-pie, mientras que la QT continua se asoció con mayor cantidad de casos de fatiga y de toxicidad neurológica.

Solamente 3 estudios informaron datos de la calidad de vida; los pacientes de ambos grupos manifestaron datos similares con respecto al desempeño físico, a la salud en general, a los síntomas generales y al malestar psicológico. En ambos grupos, los pacientes informaron que se sentían cómodos con su tratamiento. A las 24 semanas, hubo beneficios significativos para el grupo de QT intermitente en el desempeño personal (*odds ratio* [OR]: 0.82; IC 95%: 0.70 a 0.96,  $p = 0.015$ ) y en el desempeño social (OR: 0.82; IC 95%: 0.70 a 0.96,  $p = 0.016$ ). En este punto temporal, también hubo beneficios significativos para el grupo de QT intermitente para varios síntomas, tales como fatiga, inapetencia, constipación, diarrea, boca seca, úlceras bucales, disfagia, náuseas, vómitos, alteraciones de la motricidad fina e interferencia con las actividades cotidianas ( $p < 0.04$  para todas las variables). A las 12 semanas, el dolor fue más intenso en el grupo de QT intermitente (OR: 1.38; IC 95%: 1.16 a 1.64,  $p = 0.00029$ ).

## Discusión y conclusiones

Este metanálisis con revisión sistemática condensó la información disponible en los ECA publicados en la bibliografía médica sobre la comparación entre la QT continua y una serie de estrategias de tratamiento intermitente para pacientes con CCRm inoperable. El hallazgo principal de este estudio fue que la QT intermitente mostró una supervivencia general similar a la QT continua y mejoró ciertos aspectos de la calidad de vida. Si bien los resultados del metanálisis no pueden ser interpretados como equivalencia de los dos tratamientos, el análisis demostró que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

En oposición la conclusión de los autores, otro metanálisis reciente, que comparó la QT continua con la QT intermitente, encontró que la primera generó una mejoría significativa, aunque modesta, de la supervivencia (HR: 0.89; IC 95%: 0.82 a 0.98,  $p = 0.01$ ), frente a la QT intermitente. Los investigadores señalan

que las conclusiones del metanálisis mencionado son cuestionables, en vista de que sólo incluyó una parte de los ECA disponibles y de que incorporó otros estudios de diseño no convencional. Un análisis reciente de datos poblacionales sobre el uso de estrategias intermitentes en la práctica diaria concluyó que la QT intermitente se asocia con menor toxicidad, sin impacto negativo sobre la supervivencia.

Los autores cuestionan si la supervivencia general es el criterio óptimo de valoración para evaluar los resultados de estudios clínicos sobre la QT intermitente. Algunos investigadores han propuesto un criterio alternativo de valoración, el tiempo transcurrido hasta el fracaso de la estrategia. Se considera que este criterio podría anular los factores de confusión de otros tratamientos sobre la supervivencia general y que requeriría menor tiempo de seguimiento para evaluar una estrategia terapéutica.

La mejoría de la calidad de vida es una meta clave de la QT intermitente, por lo que los autores consideran que esta variable debe ser parte de los estudios sobre la eficacia de las estrategias intermitentes.

En conclusión, señalan los autores, este metanálisis mostró que las estrategias intermitentes de administración de tratamientos de primera línea en pacientes con CCRm inoperable no reducen en forma significativa la supervivencia general y mejoran la calidad de vida, en comparación con la QT continua.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resic.php/146144](http://www.sicsalud.com/dato/resic.php/146144)

## 4 - Uso Terapéutico de los Anticuerpos Anti-PD-1 y Anti-PD-L1

Philips GK, Atkins M

Georgetown University Hospital; Georgetown-Lombardi Comprehensive Cancer Center; Washington DC, EE.UU.

[*Therapeutic Uses of Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Antibodies*]

*International Immunology* 27(1):39-46, Ene 2015

*Es sabido que la falta de control de la actividad inmunológica influye sobre la conducta de las células tumorales. En coincidencia, el tratamiento con anticuerpos que actúan sobre la vía de la proteína asociada con la muerte celular programada (PD-1) puede ser de utilidad en pacientes oncológicos.*

En la actualidad se acepta que la falta de control de la actividad inmunológica influye sobre la conducta de las células tumorales. De acuerdo con la teoría de la inmunoección del cáncer, los tumores pierden su control al transcurrir tres etapas. La primera etapa es la de eliminación, durante la cual tiene lugar la erradicación de las células tumorales. A continuación, se observa la etapa de equilibrio, caracterizada por la selección o "edición" de las células tumorales que sobrevivieron a la etapa anterior. Finalmente, se observa la etapa de escape. En este caso, las células tumorales alteradas evaden la respuesta inmunitaria.

La interacción entre los linfocitos T y los antígenos tiene lugar mediante los receptores TCR expresados en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad



Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

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

Consulte los números anteriores en

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

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica



(MHC). Dicha interacción se encuentra modulada por moléculas estimuladoras, como CD28, e inhibitorias, como el antígeno asociado con linfocitos CTLA-4 y la proteína vinculada con la muerte celular programada (PD-1). Dichos factores serían mediadores potenciales de las fases de equilibrio y escape descritas con anterioridad. Si bien se expresan en las células T activadas, al unirse a sus ligandos disminuyen la respuesta antitumoral. En consecuencia, el empleo de anticuerpos que bloqueen dichas interacciones inmunoinhedoras constituye un área de interés terapéutico.

El ipilimumab es un anticuerpo anti-CTLA-4 aprobado por la *Food and Drug Administration*, cuyo empleo se asoció con la prolongación de la supervivencia de los pacientes con melanoma avanzado. No obstante, también activa la respuesta inmunitaria contra otros tejidos y genera efectos adversos inmunológicos. Por este motivo, en la actualidad se intenta contar con drogas que permitan recuperar la selectividad inmunológica antitumoral mediante la administración de anticuerpos que bloqueen la vía de la PD-1 y su ligando (PD-L1).

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre el empleo de anticuerpos que actúan en la vía PD-1-PD-L1 en pacientes con cáncer.

### La vía PD-1 y su inhibición

La proteína PD-1 es un receptor de membrana perteneciente a la familia de moduladores CD28 y codificado en el cromosoma 2q37. Al unirse a sus ligandos PD-L1 (B7-H1) o PD-L2 (B7-DC), la proteína PD-1 disminuye la activación de las células T, que normalmente tiene lugar ante la unión del TCR a los antígenos tumorales. Como resultado se observa la inhibición de la proliferación de las células T y de la expresión de la molécula antiapoptótica Bcl-xL y de otras citoquinas. En los tejidos tumorales, la unión PD-L1- PD-1 disminuye la actividad de las células T y facilita la evasión del sistema inmunitario, con el consiguiente empeoramiento del pronóstico. Los resultados obtenidos en estudios preclínicos permiten indicar la utilidad potencial del bloqueo de la vía PD-1 con el fin de tratar a los pacientes con cáncer. De hecho, en estudios clínicos se investiga el uso de anticuerpos monoclonales contra PD-1 o PD-L1.

### Anticuerpos anti-PD-1

El nivolumab es un anticuerpo tipo IgG4 que actúa contra PD-1 y tiene actividad específica sobre las células T para los antígenos tumorales. De acuerdo con los resultados obtenidos en estudios clínicos realizados en pacientes con diferentes tipos de tumores, el nivolumab fue bien tolerado y presentó actividad antitumoral. Los efectos adversos más frecuentes de la droga incluyeron fatiga, anorexia, erupciones cutáneas y diarrea. La toxicidad se relacionó con la dosis. Los efectos adversos inmunológicos incluyeron neumonitis, colitis, hepatitis, hipofisitis y tiroiditis. En pacientes con melanoma se observó una respuesta terapéutica prolongada sin toxicidad acumulativa; así, la droga se encuentra aprobada para el tratamiento de estos casos.

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG4 anti-PD-1 con actividad contra diferentes tipos de tumores. Su administración se asoció con cierto nivel de regresión tumoral. Los efectos adversos de la droga incluyeron las erupciones cutáneas, el prurito, la fatiga, la diarrea, el dolor abdominal y la disfunción hepática. La toxicidad se relacionó con la dosis empleada. Entre los efectos adversos inmunológicos se observaron casos de neumonitis, hepatitis, daño renal, diarrea, hipotiroidismo, hipertiroidismo e insuficiencia adrenal. En la actualidad, el pembrolizumab se encuentra aprobado para el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado tratados con ipilimumab.

El pidilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-PD-1 tipo IgG1 kappa con actividad antitumoral. Su empleo en pacientes con linfoma de células B se asoció con la ausencia de progresión en el 72% de los casos. No se observó toxicidad autoinmunitaria grave, aunque otros autores asociaron el tratamiento con efectos adversos como la anemia leve y la fatiga. En pacientes con melanoma avanzado, el tratamiento con pidilizumab fue bien tolerado, aunque el índice de respuesta tumoral fue bajo en comparación con lo observado al administrar nivolumab o pembrolizumab. Se sugiere que el pidilizumab es especialmente útil para el tratamiento de los pacientes con tumores hematológicos.

### Anticuerpos anti-PD-L1

Algunos autores propusieron que la actividad contra PD-L1 genera menos toxicidad en comparación con la inhibición de PD-1, debido a que la modulación de la respuesta es selectiva y tiene lugar en el microentorno tumoral. BMS-936559 es un anticuerpo tipo IgG4 que inhibe la interacción entre PD-L1, PD-1 y CD80. Su administración en pacientes con tumores sólidos en estadio avanzado no se asoció con reacciones tóxicas relacionadas con la dosis, en tanto que la toxicidad inmunológica fue leve. La respuesta al tratamiento resultó mensurable en pacientes con melanoma, carcinoma renal, carcinoma pulmonar de células no pequeñas y carcinoma de ovario.

MPDL3280A es un anticuerpo tipo IgG1 que se une a PD-L1 pero no activa los mecanismos de toxicidad celular. Su administración se asoció con un índice de respuesta del 21% en pacientes con melanoma metastásico, carcinoma de células renales o carcinoma pulmonar de células no pequeñas. Además, el 19% de los pacientes presentó estabilidad clínica durante más de 24 semanas. El tratamiento fue bien tolerado y sólo el 2% de los casos de toxicidad fueron de carácter inmunológico. MEDI-4736 también es un anticuerpo tipo IgG1 que se une a PD-L1 y presentó actividad en pacientes con carcinomas gástrico, pancreático o tumores de cabeza y cuello. La disminución del tamaño tumoral tuvo lugar a las 6 semanas de tratamiento en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas. En la actualidad se llevan a cabo estudios adicionales sobre el uso de este anticuerpo en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas.

### Tratamiento combinado

El estudio de la combinación de drogas que actúan en la vía PD-1 con otros fármacos tiene lugar con el fin de mejorar la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes

con melanoma se asoció con un índice de control de la enfermedad del 65% a las 24 semanas de seguimiento y con una supervivencia del 79% a los 2 años de seguimiento. La actividad de la combinación de drogas fue corroborada con posterioridad en pacientes con melanoma avanzado o con carcinoma metastásico de células renales.

La administración de nivolumab en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas, avanzado, que recibían quimioterapia estándar combinada con platino no requirió la disminución de la dosis debido a la aparición de toxicidad. No obstante, el 45% de los pacientes presentó efectos adversos como la neumonitis, la fatiga y la insuficiencia renal aguda. El índice de respuesta varió entre el 33% y 50% y la supervivencia general fue del 59% a 87% luego de un año de seguimiento.

En pacientes con carcinoma avanzado de células renales, tratados con nivolumab y drogas antiangiogénicas, como sunitinib o pazopanib, no se observaron reacciones tóxicas frecuentes. Sin embargo, algunos pacientes presentaron eventos adversos como el aumento del nivel de las enzimas hepáticas, hipertensión e hiponatremia, en tanto que el 24% abandonó el tratamiento debido a dichos cuadros. El índice de respuesta fue del 52% con la combinación con sunitinib y del 45% con la combinación con pazopanib, en tanto que la progresión libre de enfermedad fue del 78% y 55% luego de 24 semanas de seguimiento, respectivamente.

Según los investigadores, es necesario contar con estudios adicionales que permitan definir la utilidad de dicha combinación.

### Uso de biomarcadores

El uso de biomarcadores es fundamental para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse en mayor medida al recibir determinadas drogas. La medición del nivel de expresión tumoral de PD-L1 se propuso como biomarcador potencial de la expresión de la vía PD-1. Los datos disponibles indicaron una correlación entre la presencia de PD-L1 y la respuesta al nivolumab. Esta tendencia también se observó al analizar otras drogas como el pembrolizumab, aunque dichos agentes tuvieron actividad en tumores sin PD-L1.

Según algunos estudios recientes, la expresión de PD-L1 no es un requerimiento para administrar inhibidores de la vía PD-1. Esto se debe a que el análisis de dicha expresión es difícil de realizar y no se cuenta con información suficiente para analizar los resultados, entre otros factores. Lo antedicho pone de manifiesto la necesidad de estandarizar el análisis antes de emplearlo en la práctica clínica. En cambio, la evaluación de la expresión de PD-L1 y los factores relacionados es de utilidad en el campo de la investigación.

### Conclusión

Los anticuerpos que actúan contra las vías involucradas en la regulación inmunológica, como la vía PD-1-PD-L1, cumplen un papel destacable en el tratamiento de los pacientes con diferentes tipos de cáncer. De hecho, su empleo está aprobado en caso de melanoma avanzado debido a su eficacia y seguridad. En la actualidad se realizan estudios con el fin de conocer el efecto de los inhibidores de la vía PD-1 en pacientes con otros tipos de tumores. Asimismo, existe interés sobre la

combinación de dichas drogas con otros quimioterápicos. Es fundamental contar con estudios adicionales con el fin de identificar biomarcadores que permitan individualizar el tratamiento y maximizar los beneficios de los anticuerpos como monoterapia o en combinación con otras estrategias terapéuticas.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/148400](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/148400)

## 5 - La Administración de Dosis Estándares del Esquema BEP (Bleomicina, Etopósido y Cisplatino) es Fundamental para el Tratamiento de los Tumores Ováricos del Saco Vitelino

Satoh T, Aoki Y, Yoshikawa H y colaboradores

University of Tsukuba, Tsukuba; University of the Ryukyus, Naha y otros centros participantes; Japón

[Administration of Standard-Dose BEP Regimen (Bleomycin+Etoposide+Cisplatin) is Essential for Treatment of Ovarian Yolk Sac Tumour]

European Journal of Cancer 51(3):340-351, Feb 2015

*Se recomienda utilizar bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) en la quimioterapia posoperatoria en tumores de ovarios del saco vitelino, que se asocian con baja toxicidad y una probabilidad mayor del 70% de embarazo posterior al tratamiento. La edad mayor de 22 años, la concentración de alfa fetoproteína > 33 000 ng/ml, la presencia de tumores residuales en la cirugía primaria y el tratamiento con esquemas distintos de BEP se asociaron en forma independiente con menor supervivencia general.*

Hasta la década de 1970, el pronóstico de las pacientes con tumores de ovarios del saco vitelino era adverso, pero el inicio de las terapias de combinaciones de tres fármacos, como la vincristina, la actinomicina D y la bleomicina, en el contexto de la quimioterapia adyuvante a la cirugía, se asoció con una supervivencia considerablemente mayor. En la década del 80 se diseñó el esquema BEP, de bleomicina, etopósido y cisplatino (en dosis de 30 unidades semanales, 100 mg/m<sup>2</sup> diarios los días 1 a 5 y 20 mg/m<sup>2</sup> diarios los días 1 a 5, respectivamente, por 3 a 4 ciclos), que implicó una revolución en el tratamiento de este cuadro. En estudios recientes se postuló que el pronóstico de las pacientes con tumores del saco vitelino es peor que el de otras mujeres con tumores malignos de células germinales de los ovarios, con una mortalidad del 13.0% en las primeras, en comparación con 5.3% en aquellas con disgerminomas, y tasas de supervivencia general (SG) a 5 años de 69.6% en las primeras y de 94.2% en quienes presentan otros tumores de células germinales (p < 0.001).

El tratamiento de elección para los tumores del saco vitelino incluye iniciar el esquema BEP luego de la cirugía, independientemente del estadio del tumor. En ocasiones, las dosis utilizadas de bleomicina, etopósido, o ambos, son menores, debido al riesgo potencial de efectos adversos graves, como supresión grave de la médula ósea, fibrosis pulmonar o leucemia secundaria.

El objetivo del presente estudio fue evaluar si el uso de BEP, especialmente en dosis habituales, se asocia con la SG en pacientes con tumores del saco vitelino, además

de otros factores pronósticos, como la seguridad reproductiva de esta estrategia.

## Métodos

Se incluyeron 211 pacientes con tumores del saco vitelino evaluadas en 43 instituciones japonesas, en tanto que fueron excluidas aquellas que habían recibido quimioterapia previa a la cirugía y las que no habían sido tratadas con quimioterapia luego de este procedimiento. Se determinó el tipo histológico del tumor mediante criterios estandarizados. El esquema estándar de BEP se definió por la administración, durante 3 o 4 ciclos (en pacientes que hubiera ausencia o presencia de tumores residuales luego de la cirugía, respectivamente) de 20 o 30 mg/m<sup>2</sup> por día de bleomicina los días 2, 9 y 16; 100 mg/m<sup>2</sup> por día de etopósido los días 1 a 5, y 20 mg/m<sup>2</sup> por día de cisplatino los días 1 a 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas, y se permitieron 1 o 2 ciclos adicionales hasta que los niveles de alfa fetoproteína (determinada en cada ciclo del tratamiento) fueran normales. Se dividió a las pacientes que recibieron BEP entre aquellas sometidas al tratamiento en dosis habituales y aquellas tratadas con esquemas BEP en dosis no estándares (37 y 70 mujeres, respectivamente), con menores dosis de las habituales o menor número de ciclos en este último grupo. Fueron excluidas del análisis 5 pacientes por haber recibido dosis excesivas de bleomicina o porque no se conocieron las dosis.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Kaplan-Meier y análisis univariado y multivariado (este último, mediante el método de regresión de Cox), y se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

La mediana de la duración del seguimiento luego de la cirugía primaria, tras la exclusión de las pacientes que fallecieron, fue de 93 (entre 4 y 333) meses. En 174 de las 211 participantes incluidas se registró el valor de alfa fetoproteína antes del inicio del tratamiento; los niveles fueron similares entre quienes presentaron tumores del saco vitelino puros y aquellas con tumores mixtos, con por lo menos 50% de componente de saco vitelino (aunque la concentración fue significativamente mayor en comparación con tumores mixtos con menos del 50% de componente de saco vitelino,  $p < 0.01$ ). En la mayoría de las pacientes, la información quirúrgica e histológica disponible fue limitada, debido a las características de la cirugía realizada habitualmente. Se detectó ausencia de tumor residual en 77.7%; tumor residual menor de 2 cm en 12.5%, y tumor residual mayor de 2 cm en 9.8% de las mujeres tratadas con BEP, mientras que entre las participantes que no recibieron este esquema estos porcentajes fueron de 68.7%, 10.1% y 21.2%, en ese orden, y las mujeres tratadas con dosis estándares, estos valores fueron de 89.1%, 5.4% y 5.4%, respectivamente. Por último, en quienes el tratamiento BEP no fue estándar, los mismos ítems fueron de 87.1%, 0% y 12.9%, en ese orden.

La SG a 5 años, según si el estadio de la enfermedad era I, II, III o IV, fue de 92.5%, 87.8%, 74.7% y 44.5%,

respectivamente. Se registraron 33 fallecimientos: debido a progresión de la enfermedad (31 casos), fibrosis pulmonar (un caso) y aparición de cáncer de mama (un caso, 7 años luego de la remisión completa posterior al esquema BEP). En 12 de las 99 participantes que no recibieron BEP se observó progresión luego de la remisión (definida como la normalización de los valores de alfa fetoproteína) y se detectó este evento en 15 participantes sin remisión. De las 70 pacientes que recibieron BEP en esquemas no estándares, en 6 luego de la remisión y en 2 más sin remisión, se detectó progresión de la enfermedad. No se hallaron casos de recurrencia en el grupo tratado con BEP en dosis estándares, mientras que sólo hubo 2 casos de las 27 mujeres con recidiva sometidas a tratamientos distintos de BEP (y 2 más de las 8 con recidiva que habían sido tratadas con BEP en dosis no estándares), con supervivencia libre de progresión a largo plazo (las 31 pacientes restantes fallecieron por la enfermedad en los 44 meses siguientes), durante 85, 68, 60 y 52 meses tras la terapia de rescate, en ese orden. En total, 112 pacientes recibieron BEP, y 99, otros esquemas; se observó que el primer tratamiento se asoció con significativamente mayor SG a 5 años (93.6% contra 74.6%,  $p = 0.0004$ ). Tras excluir las 5 pacientes mencionadas previamente, y 7 más que fallecieron durante el estudio, la mediana de la duración del seguimiento fue de 80.5 meses (entre 4 y 178), y la mediana del número de ciclos, 4 (entre 3 y 6) en quienes recibieron BEP, y también 4 (entre una y 6) en las tratadas con otros esquemas. La SG a 5 años fue del 100% y 91.0% en las participantes tratadas con BEP en dosis estándares y esquemas diferentes de BEP, respectivamente ( $p = 0.049$ ), y el uso de dosis  $< 75\%$  y  $< 50\%$  de las habituales de bleomicina y etopósido, en ese orden, se asoció con significativamente menor SG a 5 años.

En el análisis univariado, las variables asociadas en forma significativa con menor SG fueron la edad de 22 años o más, estadio FIGO III o IV, niveles de alfa fetoproteína de 33 000 ng/ml o mayores, presencia de tumor residual tras la cirugía primaria y administración de esquemas de quimioterapia diferentes de BEP.

En el análisis multivariado, todos estos factores, menos el estadio de FIGO, se asociaron en forma independiente con menor supervivencia en pacientes con tumores del saco vitelino. Se realizó un análisis de la seguridad reproductiva en 74 pacientes que recibieron BEP en esquemas estándares y en 35 que no fueron tratadas con ese esquema, y se observó restauración de los ciclos menstruales luego del tratamiento, en la mayoría de los casos dentro de los 6 primeros meses del fin de la terapia; sólo en una mujer no se observó el regreso de la menstruación (en el contexto de haber recibido irradiación pélvica y de los ganglios paraaórticos luego de la quimioterapia). Se produjeron 26 embarazos en 16 de las 23 pacientes nulíparas antes del tratamiento con BEP, que finalizaron con el nacimiento de 21 niños sanos.

## Conclusiones

Se observó una asociación independiente entre la edad mayor de 22 años, la concentración de alfa fetoproteína de 33 000 ng/ml o más elevada, la presencia de tumores residuales en la cirugía primaria y el tratamiento con esquemas distintos de BEP con menor SG en las pacientes con tumores del saco vitelino.

Los autores concluyen que para la quimioterapia posoperatoria en mujeres con estos tumores se debe utilizar el esquema BEP estándar, que se asoció con baja toxicidad y probabilidad de embarazo, posterior al tratamiento, por encima del 70%.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/146157](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/146157)

## 6 - Radioterapia en Dosis Altas con Privación de Andrógenos a Corto o a Largo Plazo en el Cáncer de Próstata Localizado (DART01/05 GICOR): Estudio Controlado, Aleatorizado, en Fase III

Zapatero A, Guerrero A, Calvo FA y colaboradores

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca; Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid y otros centros participantes; España

[High-Dose Radiotherapy with Short-Term or Long-Term Androgen Deprivation in Localised Prostate Cancer (DART01/05 GICOR): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial]

**Lancet Oncology** 16(3):320-327, Mar 2015

*Se hallaron beneficios para la supervivencia en el tratamiento del cáncer de próstata localizado con la combinación de radioterapia en altas dosis y terapia de privación hormonal a largo plazo en pacientes de riesgo elevado, mientras que se sugirió continuar investigando los casos de riesgo intermedio.*

En los últimos 20 años se realizaron investigaciones aleatorizadas que demostraron que la radioterapia en dosis iguales o menores de 70 Gy (dosis convencional), combinada con el tratamiento de privación de andrógenos, logró mejorar la supervivencia general y el perfil bioquímico de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto. Los avances en las técnicas de radioterapia externa permitieron aumentar sus dosis y mejorar los resultados, pero no se había establecido la duración óptima del tratamiento de privación de andrógenos utilizado en combinación con las dosis altas de radioterapia.

El objetivo de esta investigación fue determinar si la terapia de privación de andrógenos prolongada fue superior a la de corto plazo en los enfermos con cáncer de próstata que recibieron dosis altas de radioterapia.

### Metodología

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado, en fase III. Los participantes fueron asistidos en 10 hospitales universitarios españoles. Fueron incluidos enfermos de 18 años o más con diagnóstico confirmado histológicamente de adenocarcinoma de próstata, T1c-T3b, N0, M0, con factores de riesgo intermedio o elevado según los criterios de la *National Comprehensive Cancer Network*, una concentración de antígeno prostático específico (APE) en suero menor de 100 ng/ml, puntuación de Karnofsky de 70 o mayor y esperanza de vida mayor de 5 años.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de tumores T4, ganglios linfáticos regionales afectados, metástasis, cirugía o radioterapia pelviana previa, tratamiento

hormonal adyuvante durante más de 3 meses o el uso concomitante de la quimioterapia. Se sumaron a los criterios de exclusión otras condiciones de salud que pudieran impedir el tratamiento y seguimiento de los enfermos, como las comorbilidades psiquiátricas, neoplásicas u otras enfermedades graves. No se excluyeron los enfermos con antecedentes de cáncer controlados durante 5 años o más, ni los pacientes que presentaran carcinomas de células escamosas o carcinomas basocelulares dérmicos.

Antes de implementar la aleatorización, se examinó a todos los pacientes para verificar el cumplimiento de los criterios de selección y realizar la estratificación según el riesgo de cáncer de próstata fuera intermedio o alto. Se definieron como de riesgo intermedio los casos T1-T2 con una puntuación de Gleason de 7, APE de 10 a 20 ng/ml o ambos, y de riesgo alto, los casos T3, con puntuación de Gleason de 8 a 10, APE superior a 20 ng/ml o ambas situaciones.

Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción 1:1. El grupo tratado con privación de andrógenos a corto plazo (PACP) recibió 4 meses de tratamiento de privación de andrógenos neoadyuvante y radioterapia conformacional tridimensional. El grupo de privación de andrógenos a largo plazo (PALP) recibió el mismo tratamiento, seguido de 24 meses de tratamiento adyuvante de privación de andrógenos.

En la radioterapia conformada tridimensional se utilizó una configuración de haz isocéntrico de seis campos, basado en la tomografía computarizada (TAC), aplicado a la próstata y las vesículas seminales. En relación con la radioterapia pelviana de profilaxis, dado que su utilización es discutible y no existían datos científicos definitivos, su aplicación quedó a criterio de los centros participantes. La dosis de radiación aplicada fue 2 Gy diarios, con un rango total de 76 Gy a 82 Gy. La mediana de la dosis dirigida a la próstata fue 78 Gy y, a nivel de las vesículas seminales, 56 Gy.

El tratamiento hormonal comenzó 2 meses antes de la radioterapia con goserelina por vía subcutánea (análogo sintético de la hormona liberadora de hormona luteinizante) y continuó durante 2 meses junto con la radioterapia en dosis altas. Durante los 2 primeros meses de tratamiento se agregaron los fármacos antiandrogénicos flutamida o bicalutamida. El grupo PALP continuó con tratamiento hormonal mediante inyecciones de goserelina por vía subcutáneas cada 3 meses, durante 24 meses.

Luego de la radioterapia, los pacientes fueron controlados trimestralmente durante el primer año, semestralmente durante 5 años y, luego, en forma anual. En cada consulta de seguimiento se midieron las concentraciones de APE y testosterona, además de realizar un hemograma. A partir de las 12 mediciones de APE obtenidas en los primeros 5 años de seguimiento se identificó la concentración nadir de APE (valor más bajo alcanzado).

Se realizaron controles con TAC abdominopelvianas y gammagrafía ósea. Los estudios por imágenes se repitieron ante la sospecha clínica o bioquímica de progresión del tumor. El tratamiento de rescate en los casos necesarios fue realizado según los criterios de cada centro asistencial participante y su indicación condujo a la censura del paciente para el estudio. Se recomendó



la realización de estudios de densitometría mineral ósea al inicio de la participación y con controles posteriores anuales o bianuales, pero no fueron obligatorios. Las complicaciones de la radioterapia se evaluaron según los criterios de EORTC/RTOG (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group*).

El resultado principal evaluado fue la supervivencia libre de enfermedad bioquímica desde el momento de la aleatorización hasta la progresión bioquímica de la enfermedad, la muerte por cualquier causa o la censura del paciente. Para definir la progresión bioquímica se utilizó la definición de la *RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference*: el aumento en la concentración de APE  $\geq 2$  ng/ml por sobre el nadir.

Se evaluaron tres resultados secundarios: la supervivencia general, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa o la censura del paciente; la supervivencia libre de metástasis, valorada desde la aleatorización hasta la aparición de enfermedad metastásica documentada o la muerte, y la supervivencia específica por causa, que incluyó la muerte por cáncer de próstata, complicaciones del tratamiento o por causa desconocida. La causa de muerte fue consignada por el médico tratante y supervisada en forma independiente.

## Resultados

De los 498 hombres examinados entre noviembre de 2005 y diciembre de 2010 se registraron 362 pacientes, de los cuales 7 no cumplieron los criterios de inclusión. Participaron finalmente 355 sujetos, 178 en el grupo de PACP y 177 en el grupo de PALP. Ciento setenta (96%) participantes del grupo de PACP y 169 (95%) del grupo de PALP cumplieron en forma adecuada el protocolo de investigación.

La mediana de seguimiento fue de 63 meses, con un rango intercuartílico (RIC) de 50 a 82: 61 meses (RIC 50 a 81) en el grupo de PACP y 64 meses (RIC 49 a 83) en el grupo de PALP. La supervivencia a 5 años fue del 90% en el grupo de PALP, mientras que en el grupo de PACP alcanzó el 81%. La supervivencia general en el grupo de PALP fue más favorable para los pacientes de alto riesgo que para los de riesgo intermedio. La supervivencia a 5 años, libre de metástasis, fue de 94% en el grupo de PALP y de 83% en el grupo de PACP, y también resultó mayor en el grupo de alto riesgo respecto del de riesgo intermedio. Entre las variables independientes de pronóstico que mostraron influencia para la presentación de alteraciones bioquímicas estuvieron la edad, la dosis de radioterapia recibida y el nadir del APE.

Cuando se realizó el análisis de la investigación, 38 (11%) de los 355 participantes habían fallecido: 27 pertenecían al grupo de PACP y 11 al grupo de PALP. En 5 casos, la causa fue el cáncer de próstata; todos pertenecían al grupo de PACP. Diecisiete enfermos murieron debido a otros tipos de cáncer (14 del grupo de PACP y 3 del grupo de PALP); 8 por insuficiencia cardíaca (3 del grupo de PACP y 5 del grupo de PALP) y 8 por otras causas.

En relación con los efectos tóxicos del tratamiento con radioterapia, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos. La toxicidad rectal tardía de grado 2 o mayor fue del 12% entre los participantes del grupo

de PALP y de 8% en el grupo de PACP. La toxicidad urinaria tardía de grado 2 o mayor fue de 10% para cada grupo.

## Discusión

En esta investigación aleatorizada en la que participaron enfermos con cáncer de próstata localizado, en los pacientes del grupo de PALP, en comparación con los del grupo de PACP, se observó la mejoría significativa de la supervivencia libre de enfermedad bioquímica, con un beneficio mayor entre los pacientes de alto riesgo. Algo similar ocurrió con los resultados secundarios evaluados, sin que se registrara un incremento significativo de la toxicidad tardía por radiación.

Los autores señalaron que, a pesar de que con frecuencia los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo reciben tratamiento de privación de andrógenos durante 2 a 3 años, mientras que en los casos de riesgo intermedio dicho tratamiento se indica durante 4 a 6 meses, aún no se estableció la duración óptima asociada con el tratamiento de radioterapia en dosis altas. Los resultados de estudios no aleatorizados fueron variables, y en la presente investigación se encontraron mejores resultados con el tratamiento a largo plazo entre los pacientes de alto riesgo, con respuestas disímiles en el grupo de riesgo intermedio. Cuando se finalizó esta investigación estaban en desarrollo al menos 3 estudios aleatorizados relacionados con el tratamiento a corto plazo de privación de andrógenos en combinación con la radioterapia en dosis altas, en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio.

El número de muertes cuya causa fue cáncer diferente del de próstata constituyó un resultado no esperado. Se plantearon posibles influencias del estado hormonal, la tolerancia inmunitaria y la respuesta inmunitaria al cáncer, pero no se encontró una interpretación clara del hallazgo a partir de la investigación. En el caso de la radioterapia pelviana, las conclusiones de diferentes estudios son discutibles, por lo que se requieren mayores investigaciones para definir sus efectos.

## Conclusiones

Los autores concluyeron que la supervivencia libre de enfermedad bioquímica y la supervivencia general fueron superiores entre los pacientes con tratamiento de privación de andrógenos a largo plazo sumado a la radioterapia en dosis altas, en comparación con los que recibieron terapia breve de privación de andrógenos en combinación con la radioterapia en dosis altas. Ese efecto tuvo mayor relevancia entre los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. Sin embargo, señalaron que es necesario contar con estudios de seguimiento para confirmar los resultados obtenidos y, además, determinar el efecto de la privación de andrógenos a largo plazo en los enfermos con cáncer de próstata de riesgo intermedio.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/147730](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/147730)

## 7 - Inhibidores de la Tiroquinasa ALK para el Tratamiento de los Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas

Reckamp KL

**Lancet Oncology** 15(10):1047-1049, Sep 2014

Las mejoras en la supervivencia de los pacientes con cáncer obedecen, en parte, a la creación de nuevos agentes terapéuticos, un fenómeno posible gracias a la mejor comprensión de los objetivos moleculares involucrados en la oncogénesis.

En 2007 se identificó, en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), la proteína de fusión EML4-ALK. El crizotinib y el ceritinib son inhibidores de la ALK alterada, aprobados por la *Food and Drug Administration*.

La actividad y la capacidad de revertir la resistencia varían considerablemente de un inhibidor de ALK a otro; asimismo, la eficacia sobre las lesiones del sistema nervioso central (SNC) difiere entre los distintos agentes. El crizotinib es un inhibidor de la tiroquinasa para uso por vía oral; los objetivos terapéuticos de este agente son la ALK, la MET y la ROS1. En un estudio, el tratamiento con crizotinib se asoció con índices de respuesta objetiva del 61% y con una mediana de supervivencia libre de progresión de 9.7 meses. El crizotinib superó en eficacia a la quimioterapia, como terapia de segunda línea, en pacientes con CPCNP ALK positivos. Sin embargo, eventualmente, todos los pacientes presentan resistencia al tratamiento y progresión, como consecuencia de la aparición de otras mutaciones o de la activación de vías alternativas.

Los inhibidores de ALK de segunda generación pueden ser útiles en los pacientes con tumores que presentan resistencia al crizotinib. El ceritinib es un inhibidor selectivo de la tiroquinasa ALK; en un estudio realizado en pacientes con progresión de la enfermedad después del tratamiento con crizotinib, el ceritinib se asoció con índices de respuesta objetiva del 56%. El alectinib es otro inhibidor altamente selectivo de ALK que, en un trabajo, se vinculó con un índice de respuesta objetiva del 94%.

En este comentario, la Dra. Karen L. Reckamp hace referencia al estudio en fase III de Shirish y col., publicado en *Lancet Oncology*, realizado en pacientes con CPCNP, reordenamiento de ALK y resistencia al crizotinib, tratados con alectinib. El índice de respuesta objetiva fue del 55% (24 de 44 sujetos). En conjunto, los hallazgos sugieren que los inhibidores de ALK de segunda generación podrían ser útiles en los pacientes con CPCNP que presentan resistencia al crizotinib.

El compromiso del SNC es habitual en los pacientes con CPCNP y translocación del gen *ALK*, tratados con crizotinib; de hecho, el fármaco atraviesa poco la barrera hematoencefálica. En un estudio que incluyó 64 pacientes con metástasis del SNC, la supervivencia libre de progresión asociada con el tratamiento con ceritinib fue de 6.9 meses. En otro trabajo que reunió 21 sujetos con metástasis del SNC, 11 pacientes presentaron respuesta objetiva. Nueve participantes tenían enfermedad cuantificable del SNC en condiciones basales y 5 de ellos presentaron respuesta parcial. La presencia de alectinib se comprobó en las

muestras de líquido cefalorraquídeo. La mayoría de los pacientes tratados con crizotinib mantiene una buena calidad de vida y permanece en actividad. En cambio, el tratamiento con inhibidores de ALK de segunda generación con frecuencia se asocia con efectos adversos. En un estudio, el 62% de los pacientes tratados con ceritinib, en dosis de 750 mg, debió reducir la dosis y el 6% tuvo que interrumpir el tratamiento por efectos adversos. Sin duda, la disminución de la dosis y el cese de la terapia podrían afectar su eficacia.

En una investigación realizada en pacientes que no habían recibido con anterioridad inhibidores de ALK, la administración de alectinib indujo efectos adversos de grado 3 en el 37% de los casos; el 26% de los pacientes debió reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Aunque, en general, el alectinib parece asociarse con un mejor perfil de seguridad, respecto del ceritinib, se requieren estudios a mayor escala para establecer conclusiones firmes al respecto. Asimismo, aunque el alectinib parece eficaz para el tratamiento del CPCNP, el reordenamiento del gen *ALK* y la resistencia al crizotinib, el papel de este inhibidor de segunda generación todavía no se determinó.

Incluso en este mejor escenario, la curación no se logra y, finalmente, aparece resistencia al tratamiento. Es posible que las terapias combinadas sean particularmente útiles en este contexto. Por ejemplo, aunque en un estudio en pacientes con carcinoma de células renales, metastásico, sunitinib y pazopanib, inhibidores de la tiroquinasa, se asociaron con la misma eficacia, el tratamiento con pazopanib causó menos efectos adversos. En otro estudio, el pazopanib fue el agente preferido, respecto del sunitinib, en términos de la calidad de vida y los efectos adversos. En los estudios futuros se debe prestar atención especial a la eficacia de estos nuevos agentes sobre las lesiones del SNC. Asimismo, se deben incorporar nuevos métodos para el tratamiento de las metástasis del SNC y determinar los esquemas óptimos de terapia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144035](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144035)

## 8 - Identificación de una Variante Somática en la Respuesta al Erlotinib en un Paciente con Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

van Allen EM, Lui VW, Grandis JR y colaboradores

**JAMA Oncology** 1(2):238-244, May 2015

Los inhibidores de la tiroquinasa (ITQ) dirigidos a las mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR [*epidermal growth factor receptor*]), como el erlotinib, demostraron beneficios clínicos en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón y mutaciones en el EGFR. Los estudios en fases I y II en grupos no seleccionados de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) indicaron que los ITQ dirigidos al EGFR pueden ser clínicamente útiles, aunque las investigaciones aleatorizadas en fases II y III no

demonstraron beneficios clínicos en el CCECC recurrente, localmente avanzado o metastásico cuando se los utilizó como terapia adyuvante. Las respuestas completas de los ITQ dirigidos al EGFR en los tumores sólidos son extremadamente raras y poco comprendidas, aunque se demostraron correlatos genómicos de respuestas sustanciales a las terapias dirigidas.

Se presenta el caso de un hombre con CCECC localmente avanzado tratado con erlotinib neoadyuvante por 13 días (antes de la cirugía programada), con una respuesta histológica casi completa, sin recurrencia por más de 2 años después de concluido el tratamiento. Con el fin de investigar los perfiles moleculares de esta respuesta se procedió a la secuenciación del exoma completo del tumor y de las líneas germinales antes de la terapia.

El caso clínico se trata de un hombre de 32 años, con antecedentes de tabaquismo y bebedor de 6 cervezas por día, con una lesión dolorosa en el lado derecho de la lengua, cuya biopsia demostró un carcinoma de células escamosas invasivas y negatividad para papilomavirus humano (HPV). En la tomografía computarizada con contraste se encontró linfadenopatía bilateral, sin enfermedad metastásica a distancia. La estadificación establecida fue carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal T1N2cM0 (estadio IVA). El paciente recibió monoterapia con 150 mg de erlotinib por día durante 13 días y el día 14 fue sometido a una glosectomía parcial derecha y disección del cuello modificada bilateral. Clínicamente, el tumor primario de la lengua se resolvió, mientras que histológicamente hubo dos focos residuales de aproximadamente 2 mm cada uno de carcinoma escamoso moderadamente bien diferenciado dentro del espécimen de resección de la lengua. No se detectaron metástasis en los ganglios linfáticos. No se administró terapia adyuvante y no hubo recurrencia de la enfermedad a los 24 meses de la cirugía.

Un anatomopatólogo revisó las muestras tumorales provenientes de la biopsia y la resección quirúrgica. Se realizó prueba de hibridación *in situ* para diversos tipos de HPV. Por último, se procedió a la extracción del ADN del tumor y de una muestra de una línea germinal concordante, seguido por secuenciación de exoma completo y se analizó una variante somática como posible mediadora de la respuesta al erlotinib (*MAPK1* E322K). En modelos preclínicos, la presencia de *MAPK1* E322K predijo la resistencia a la terapia con erlotinib.

En el análisis del tumor, antes del tratamiento, no se detectaron mutaciones somáticas, inserciones cortas o deleciones o alteraciones en el número de copias en los genes *EGFR*, *PTEN*, *PIK3CA* o *HRAS*. El análisis heurístico identificó alteraciones somáticas en 4 oncogenes clínicamente o biológicamente relevantes: *TP53*, *ABL2*, *ARID1A* y *MAPK1*. Según los autores, la alteración *MAPK1* (fracción alélica 0.13) fue inesperada en este paciente, ya que codifica para ERK2, un miembro de la vía de señalización de proteinquinas activadas por mitógenos (MAPK) de Raf y MEK. El *locus* E322 es altamente conservado entre las especies y sus mutaciones se producen en aproximadamente el 1% de los CCECC y en el 8% de los carcinomas de células escamosas cervicales. La mutación *MAPK1* E322K provoca la activación constitutiva de ERK2. En los modelos preclínicos, la amplificación *MAPK1*, que también puede activar la vía de señalización de ERK, confiere la resistencia del EGFR a los ITQ en el adenocarcinoma de pulmón. De este modo, la presencia de *MAPK1* E322K puede resultar en la

activación de la señalización de ERK y resistencia intrínseca, más que sensibilidad sustancial a las terapias dirigidas al EGFR, como ocurrió en este caso. Las células del CCECC con la mutación *MAPK1* E322K mostraron aumento de la fosforilación del EGFR, con incremento significativo de la senescencia y de la muerte celular luego del tratamiento con erlotinib, en comparación con las células con alelo normal *MAPK1*. Los datos son compatibles con la observación clínica de que la presencia de *MAPK1* E322K puede contribuir a la sensibilidad al erlotinib en el CCECC.

Los autores señalan que identificaron un caso con CCECC en estadio IVA con respuesta sustancial al curso de 13 días de terapia neoadyuvante con erlotinib. Esta respuesta se produjo en el contexto de una mutación somática activadora en *MAPK1* E322K. Según los investigadores, este hallazgo fue sorprendente, debido a que la amplificación o activación de *MAPK1* predijo la resistencia al erlotinib, más que su sensibilidad en modelos preclínicos de cáncer. Se demostró que el EGFR y los miembros de las vías de señalización corriente abajo muestran activación creciente en las células de CCECC que portan la mutación *MAPK1* E322K en comparación con el alelo normal *MAPK1*. Así, estiman que la dependencia del EGFR puede ser consecuencia de un incremento mediado por Erk activado en la producción del ligando del EGFR. Previamente, se informó el aumento en los niveles de anfirregulina como consecuencia de la activación Erk en las células epiteliales bronquiales y que las mayores concentraciones de anfirregulina causaron mejor respuesta a los ITQ dirigidos al EGFR. Si bien estos hallazgos corresponden sólo a un caso, pueden tener consecuencias clínicas importantes. Este tipo de evento genómico no se produce con la frecuencia suficiente para influir sobre los resultados de los estudios en fases II y III sobre el erlotinib en pacientes no seleccionados con CCECC. Este caso también demostró cómo las alteraciones de activación, diferentes en el mismo gen, pueden llevar a respuestas clínicamente distintas a la misma terapia. El efecto de dos mecanismos diferentes de activación de ERK (mutación puntiforme o amplificación) pueden no ser clínicamente equivalentes. Se desconoce si la mutación *MAPK1* E322K puede contribuir con similar sensibilidad al erlotinib en otros tipos de tumores como los cánceres cervicales o con la inhibición del EGFR mediada por anticuerpos como el cetuximab, lo cual debe determinarse en investigaciones ulteriores.

No puede excluirse que la respuesta excepcional del paciente presentado pueda haber sido incrementada por otras alteraciones somáticas. Tampoco pueden ser definitivamente determinadas las contribuciones relativas del erlotinib o la cirugía para la duración de la respuesta.

En conclusión, la presencia de *MAPK1* E322K predijo la resistencia al erlotinib en los modelos preclínicos, pero se identificó en un paciente con un CCECC que mostró una respuesta sustancial. Las células con la mutación *MAPK1* E322K mostraron mayor sensibilidad al erlotinib en comparación con aquellas con alelos normales. En modelos *in vitro*, *MAPK1* E322K indujo la activación del EGFR en los CCECC. La mutación *MAPK1* E322K está presente en bajas frecuencias en los CCECC y los cánceres cervicales. Las alteraciones genómicas raras pueden arrojar resultados inesperados en la biología oncológica y el tratamiento de las terapias aprobadas y en investigación.

## 9 - Actividad y Seguridad del Palbociclib en el Tratamiento del Cáncer de Mama Avanzado

DeMichele A, Clark AS, O'Dwyer P y colaboradores

Clinical Cancer Research 21(5):995-1001, Mar 2015

La regulación del punto de control G<sub>1</sub>-S con frecuencia está alterada en el cáncer de mama. En la proliferación celular resultante se incluye la sobreexpresión de ciclina D1 o su amplificación y la pérdida de los inhibidores de p27 o p16. Los tumores con esas características muestran mayores índices proliferativos, tal como se observa en los niveles elevados de Ki-67 y el aumento de la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb).

El palbociclib (PD0332991) es un inhibidor de las quinasas dependientes de las ciclinas (CDK) 4 y 6, que se administra por vía oral y previene la progresión del ciclo celular desde la fase G<sub>1</sub>-S. Por esa vía inhibe la proliferación celular y la síntesis de ADN celular. Su actividad, que bloquea la fosforilación de Rb y la interrupción de G<sub>1</sub> se estudió en las líneas celulares de los tumores Rb positivos, pero no en los xenoinjertos Rb negativos MDA-MB-468. En los xenoinjertos MDA-MB-435, la supresión del crecimiento tumoral inhibió los genes reguladores E2F (*CDC2*, *CCNE2*, *TK1*, *TOP2A*). Los ratones MMTV-c-neu tratados con palbociclib mostraron marcada reducción en el volumen de los tumores y mejoría en la mediana de la supervivencia, en comparación con los controles no tratados, lo que estuvo asociado con la presencia de Rb intacta y la reducción de p16.

En la fase I de su investigación, el palbociclib fue bien tolerado y activo, por lo que se inició la fase II con una dosis recomendada de 125 mg al día en un esquema de 3 semanas de administración y una semana de descanso. La toxicidad limitante de la dosis fue la neutropenia. En el 12% y 7% de los pacientes se observaron neutropenia y anemia de grado 3, respectivamente. Otros efectos adversos frecuentes fueron la fatiga (34%), las náuseas (24%), el estreñimiento (17%) y los vómitos (20%).

En la fase I no se encontraron respuestas parciales (RP). En el 35% de los casos, después de 2 ciclos de tratamiento, se observaron períodos de estabilidad de la enfermedad (EE). El 27% de las enfermas presentó EE después de 4 ciclos y el 16%, después de 10 ciclos. Una paciente con cáncer de mama ER+/Her2<sup>-</sup> con numerosos tratamientos previos alcanzó la EE con 17 ciclos. Sobre la base de esos hallazgos, se realizó un ensayo en fase II con palbociclib en pacientes con cáncer de mama Rb-positivo avanzado. Como resultados principales se evaluaron la respuesta de la enfermedad y la tolerabilidad. Los criterios secundarios de valoración incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la evaluación de los biomarcadores para determinar si la localización Rb, el índice Ki-67, la pérdida de p16 o la amplificación CCND1 se asociaron con la respuesta.

Se realizó un estudio abierto, en una sola institución, no aleatorizado ni controlado en el que fueron incluidos pacientes con cáncer de mama, de testículo, de colon o de estómago. En la presente investigación sólo se evaluó la cohorte con cáncer de mama. Las pacientes elegibles tenían cáncer de mama metastásico confirmado histológicamente, con tinción positiva para Rb. No se limitó el número ni el tipo de tratamientos previos recibidos. Se administró palbociclib por vía oral en dosis de 125 mg en los días 1 a 21 de ciclos de 28 días.

Entre abril de 2010 y marzo de 2013, 128 pacientes con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama dieron su consentimiento para la detección de la expresión tumoral de Rb. De ese grupo, 115 tumores fueron positivos para Rb, 5 resultaron negativos y en 8 casos no se obtuvieron muestras disponibles de tejido. Recibieron tratamiento 37 pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad.

La mediana de edad de las pacientes fue de 59 años, con un intervalo de 39 a 88 años. El 84% de los tumores fueron HR+/Her2<sup>-</sup>; el 5% HR+/Her2<sup>+</sup> y el 11%, HR/Her2<sup>-</sup> (triple negativo). Una de las características del grupo fue que la mayor parte había recibido varios tratamientos previos, con una mediana de 2 ciclos de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica y hasta 13 esquemas de tratamiento diferentes. Entre los casos con tumores HR<sup>+</sup>, la mayoría también había recibido previamente tratamiento hormonal y en el 70% de las enfermas, al menos, 2 ciclos.

Se completó el ingreso al protocolo de las pacientes del subconjunto HR<sup>+</sup>, pero se interrumpió tempranamente la inscripción de los casos pertenecientes a la cohorte triple negativo, debido a la rápida progresión de la enfermedad observada y a que existían otras opciones de tratamiento disponibles para esa población.

Se obtuvo una tasa de beneficio clínico del 19% en la cohorte general del estudio y del 21% en los casos HR<sup>+</sup>. Entre esas pacientes, los beneficios clínicos se observaron exclusivamente en aquellas que ya habían recibido 2 ciclos previos de tratamiento hormonal (7/24, 29%). En relación con la quimioterapia previa, la tasa de beneficio clínico fue mayor entre las pacientes con menos de 2 tratamientos previos para la enfermedad metastásica, en comparación con las que fueron tratadas en mayor medida (44% y 11%, *p* = 0.045). En el subconjunto HR<sup>+</sup>, 2 pacientes también tenían tumores con sobreexpresión de Her2. Una paciente experimentó una remisión parcial; otra presentó EE durante 5 meses. Ninguna paciente Her2<sup>+</sup> recibió un tratamiento dirigido a Her2<sup>-</sup>.

La reducción del tumor fue mayor en una paciente con enfermedad HR+/Her2<sup>+</sup> que no recibía tratamiento hormonal concomitante o terapia dirigida a Her2<sup>-</sup>. La mediana de los períodos libres de progresión para el grupo en general fue de 3.7 meses (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.9 a 5.1), mientras que fue de 3.8 meses (IC 95%: 1.9 a 5.8) para las pacientes con enfermedad HR+/Her2<sup>-</sup>. La mediana de los períodos libres de progresión fue de 5.1 meses para la enfermedad HR+/Her2<sup>+</sup> y de 1.5 meses para la enfermedad HR/Her2<sup>-</sup>.

Las pacientes con cáncer de mama HR<sup>+</sup> tuvieron períodos libres de progresión significativamente más prolongados en comparación con el grupo HR<sup>-</sup> (4.5 meses y 1.5 meses, *p* = 0.03). Cuando la estratificación se realizó según el grado de tratamiento previo, los casos con tumores HR<sup>+</sup> y 2 o más ciclos previos de tratamiento hormonal, tuvieron un período libre de progresión significativamente más largo (5 meses; IC 95%: 2 a 6), en comparación con las enfermas que recibieron menos de 2 ciclos previos de tratamiento hormonal (2 meses; IC 95%: 1 a 4; *p* = 0.023).

En relación con la incidencia de eventos adversos, el tratamiento no se suspendió por toxicidad y no se produjeron muertes relacionadas con el fármaco administrado. El palbociclib fue bien tolerado en este estudio, y la ausencia de síntomas sistémicos comunes



relacionados con el tratamiento, como alopecia, náuseas, diarrea, erupción cutánea o dolor fue notable, sobre todo en el contexto de la respuesta obtenida. En total, se registraron 56 eventos adversos de grado 3, y 3 eventos adversos de grado 4, todos ellos ocasionados por la mielosupresión. En 19 pacientes (51%) se observó neutropenia de grado 3/4; en 8 sujetos (22%), trombocitopenia de grado 3/4. De las personas con anemia de grado 3/4 (2 pacientes), una tenía anemia de grado 1 al inicio del estudio. Los casos de neutropenia de grado 3/4 fueron relativamente aislados, ya que sólo 6 de 19 casos (32%) presentaron anemia o trombocitopenia de grado 3/4 concurrente. La fiebre y la infección neutropénica fueron muy poco frecuentes. Las células precursoras de la médula ósea, reprimidas durante el tratamiento, pudieron conservar su funcionalidad al enfrentarse con las infecciones, como sugirieron los resultados de los estudios preclínicos.

Ninguno de los marcadores evaluados se asoció significativamente con cualquier grado de beneficio clínico o períodos libres de progresión, tanto en el grupo total como en el subconjunto HR<sup>+</sup>. Al igual que otros estudios, esta investigación no identificó asociaciones con alteraciones del ciclo celular, si bien no se realizaron biopsias de tumores durante el tratamiento.

El palbociclib demostró actividad como agente único de tratamiento en una población con cáncer de mama avanzado altamente pretratada. La tasa de beneficio clínico alcanzó el 21% para las pacientes con enfermedad HR<sup>+</sup> y se elevó a 29% entre las enfermas que habían recibido al menos 2 ciclos previos de tratamiento hormonal, lo que sugiere una actividad sustancial en un entorno de resistencia endocrina adquirida. Estas pacientes también presentaron períodos libres de progresión prolongados (5 meses) en comparación con aquellas que habían tenido sólo un ciclo de tratamiento endocrino previo. En estudios previos se observó que la duración de la respuesta en la terapia hormonal de segunda línea fue habitualmente de 3 a 4 meses, por lo que se consideró alentador el nivel de actividad observado en las pacientes que demostraron resistencia endocrina previamente.

Los autores concluyeron que el palbociclib se comportó como un tratamiento único activo para el cáncer de mama metastásico, principalmente en la enfermedad HR<sup>+</sup> endocrino resistente. Los resultados obtenidos en esta investigación, junto con los de otros estudios relacionados y el perfil de efectos adversos favorable, se consideraron alentadores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146196](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146196)

## 10 - Tolerabilidad de la Terapia Combinada con Trametinib y Paclitaxel en el Melanoma Avanzado

Coupe N, Corrie P, Middleton MR y colaboradores

European Journal of Cancer 51(3):359-366, Feb 2015

La incidencia de melanoma, una neoplasia con alta mortalidad, está en aumento; en los EE.UU., en 2013, se diagnosticaron en total 80 000 casos y se produjeron 10 000 muertes. A pesar de los avances terapéuticos, la mediana de la supervivencia es de tan sólo meses. La comprensión de los aspectos genéticos permitió la

elaboración de terapias dirigidas. Al respecto, la vía de la proteínquinasa activada por mitógenos (MAP) está involucrada en el crecimiento del melanoma y se activa por las mutaciones patológicas en los genes *BRAF* o *NRAS*. La inhibición selectiva del primero de estos genes produjo una mejoría significativa en los desenlaces clínicos y en los pacientes con el mutante V600 del gen *BRAF*, sus inhibidores lograron una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 50%, así como una mejoría en la supervivencia general (SG) y libre de progresión (SLP), en comparación con la quimioterapia. La inhibición combinada de la vía, a nivel de RAF y MEK, se asoció con tasas superiores de respuesta y una mayor SLP.

Por el contrario, las personas con melanomas sin la mutación en el gen *BRAF* cuentan con menos opciones terapéuticas, que se limitan a la quimioterapia o inmunoterapia con el antagonista del antígeno 4 asociado con el linfocito T citotóxico (CTLA-4) ipilimumab, pero los beneficios son mínimos. La quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) se activa por la fosforilación de MEK y RAF en la vía de MAP y en las células del melanoma hay altos niveles de activación de la ERK constitutiva, independientemente de la presencia o ausencia de mutaciones. La activación de esta vía se halla involucrada en la resistencia a la quimioterapia con taxanos. La coadministración de un inhibidor de MEK y de un taxano provoca la inducción significativa de la apoptosis y de la regresión tumoral en modelos con animales. Esta eficacia de las combinaciones de taxanos e inhibidores de MEK se probó también en ensayos clínicos en fase II.

El objetivo de los autores de este ensayo en fase I fue determinar la dosis máxima tolerada (DMT) del inhibidor de MEK trametinib, en combinación con paclitaxel, a fin de examinar la actividad de esta combinación en el melanoma sin la mutación V600 del gen *BRAF*.

Participaron personas de 18 años o más, con melanoma cutáneo irreseccable, en estadios III o IV, con puntajes del *Eastern European Oncology Group* (ECOG) de 0 a 1, función hematológica, renal y hepática dentro de los parámetros normales; se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales estables. Fueron excluidos los individuos que habían recibido más de dos tratamientos quimioterápicos previos, un inhibidor de MEK o taxanos, así como terapia sistémica o radioterapia o con antecedentes recientes de otra neoplasia activa.

El presente estudio fue de escalonamiento de dosis. Se evaluó la DMT de trametinib (1, 1.5 o 2 mg una vez por día) en combinación con una dosis fija semanal de paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas). Se incluyeron 3 pacientes para cada dosis, pero podría ampliarse a 6 por grupo de dosis. El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad predefinida como inaceptable. Las toxicidades limitantes de la dosis (TLD) se definieron como eventos adversos no hematológicos de grados 3 o 4, alteraciones visuales persistentes, neutropenia febril durante el primer ciclo de tratamiento o que produjera el retraso del segundo ciclo por más de 2 semanas. La DMT se definió como la dosis de trametinib y paclitaxel, por la cual no más de 2 de 6 pacientes presentaron una TLD. Los tumores se evaluaron radiológicamente cada 8 semanas y se utilizaron los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

Los efectos adversos se presentaron como estadísticas descriptivas. Para la determinación de la eficacia se evaluaron la SLP, la SG y la TRO.

Entre abril de 2012 y febrero de 2013 participaron en la investigación 15 pacientes; la mayoría no había recibido tratamientos sistémicos previos. Una sola persona tenía una mutación V600E del gen *BRAF* y 8 (53%), una mutación en el gen *NRAS* en el codón 61. Cuatro de 6 pacientes toleraron la dosis máxima (2 mg), por lo que la MDT se determinó a este nivel de dosis.

Los participantes recibieron trametinib durante una mediana de 111 días; el 40% por lo menos durante 5 meses. Dos pacientes estuvieron en tratamiento con este fármaco durante 456 y 391 días, respectivamente. Cuatro participantes (26%) requirieron la disminución de la dosis de trametinib, mientras que la administración de paclitaxel se retrasó en una semana en 2 casos y la dosis se redujo en otro paciente en el quinto ciclo.

Se informaron 2 TLD: una retinopatía serosa central, que se consideró relacionada con el trametinib, y alteraciones en la función hepática de grado 4, que se resolvieron a las 2 semanas de la interrupción del fármaco.

Se produjeron eventos adversos graves por lo menos en una ocasión en 8 pacientes (53%) y en dos oportunidades o más en 4 casos (26.6%). Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones, la erupción predominantemente acneiforme y la fatiga. Se informó un solo caso de hipertensión ocular y hepatotoxicidad en 3 personas (20%). Por último, se documentó una muerte posiblemente relacionada con el tratamiento con trametinib, debida a una necrosis tubular aguda, aunque sin confirmación histológica.

De los 15 pacientes tratados, en 2 la enfermedad no pudo medirse al inicio y 1 presentó progresión clínica durante el primer ciclo. De los participantes restantes, los 12 mostraron reducción tumoral, entre 10% a 77%. Seis personas (40%) tuvieron respuesta parcial y en 4 (27%), esta respuesta se corroboró con las imágenes. En la mitad de los pacientes con mutaciones en el gen *NRAS* hubo respuesta parcial. La magnitud de la reducción tumoral no se relacionó con el nivel de dosis de trametinib.

La mediana de la SLP fue de 5.5 meses (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.8 a 7.8 meses) y la SG fue de 14.1 meses (IC 95%: 4.6-no alcanzado). Las medianas de la SLP y la SG no se modificaron cuando se excluyó al paciente con mutación en el gen *BRAF*. Las personas con mutaciones en el gen *NRAS* (n = 8) tuvieron una mediana de SLP de 4.6 meses (IC 95%: 1.2 a 6.1 meses) y de SG de 8.1 meses (IC 95%: 1.7-no alcanzado). Dos de los pacientes sin mutaciones en los genes *NRAS* y *BRAF* presentaron períodos de SLP de más de 12 meses y al momento del presente estudio se encontraban todavía en tratamiento con trametinib.

Comentan los autores que los resultados de su estudio aportan datos sobre la actividad de la terapia combinada con trametinib y paclitaxel en el melanoma sin mutaciones en el gen *BRAF*, con 6 respuestas parciales (40%), de las cuales hubo confirmación en 4 (26%). La mediana de la SLP y la SG fueron de 5.5 y 14.1 meses, respectivamente. Si bien este ensayo en fase I no se diseñó para evaluar la eficacia y el número de participantes fue escaso, los resultados permiten una comparación con otros estudios clínicos de poblaciones similares. También, se documentaron respuestas parciales en 4 de 8 pacientes (50%) con mutaciones en el gen *NRAS*, cuando históricamente los inhibidores de MEK mostraron una actividad limitada en este subgrupo. En otro ensayo en fase I no se detectaron respuestas parciales en 7 personas con mutaciones en el gen *NRAS*, con la monoterapia con trametinib, y tampoco en 10 pacientes en tratamiento con

selumetinib. Los resultados de la presente investigación mostraron una actividad superior del trametinib en este subgrupo, por lo que podría representar una opción terapéutica en el futuro.

La combinación de trametinib y paclitaxel fue bien tolerada. El primer fármaco pudo administrarse en la dosis recomendada como monoterapia. Las toxicidades generalmente no se superpusieron, fueron reversibles y congruentes con los perfiles de efectos adversos de cada droga. El fallecimiento posiblemente relacionado con el tratamiento quizá se vinculó con nefropatía, aunque el trametinib raramente provoca nefrotoxicidad.

En conclusión de los investigadores, la administración semanal de paclitaxel en dosis de 80 mg/m<sup>2</sup> junto con 2 mg de trametinib por día demostró ser segura y bien tolerada, con un perfil de toxicidad controlable. La combinación aporta datos sobre su eficacia en las personas con melanoma sin mutaciones en el gen *BRAF* y en aquellas con mutaciones en el gen *NRAS*. Se encuentra en ejecución un ensayo aleatorizado en fase II para valorar esta combinación farmacológica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146160](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146160)

## 11 - Estudio sobre los Factores Determinantes en la Elección del Tratamiento del Cáncer de Próstata

Chamie K, Williams SB, Hu JC

*JAMA Oncology* 1(1):60-67, Feb 2015

En 2014, en los EE.UU., 233 000 pacientes fueron diagnosticados con cáncer de próstata y 29 480 personas murieron por esta causa. Estas cifras convierten al adenocarcinoma prostático en el tumor sólido diagnosticado con más frecuencia. En la actualidad, es posible detectarlo en estadios precoces, en gran parte, gracias a la detección sistemática mediante el antígeno prostático específico (APE). Esta situación ha llevado al uso de tratamientos intensivos locales, como la prostatectomía radical o la radioterapia, medidas que causan efectos adversos considerables, tanto clínicos como económicos.

Los protocolos de observación y vigilancia activa se asocian con mejores expectativa y calidad de vida, con resultados promisorios. También, los tratamientos locales, como la cirugía, han demostrado beneficios aparentes en la supervivencia en pacientes menores de 65 años y en aquellos con cáncer de próstata de riesgo moderado.

La mayoría de los pacientes insiste en la búsqueda de un tratamiento para neoplasias de escasa malignidad y otros dejan de lado la recomendación profesional. Los motivos principales de esta elección residen en la preocupación sobre la evolución a largo plazo, la creencia de que el tratamiento será necesario en última instancia y las dudas sobre la calidad de vida.

El objetivo del presente estudio fue identificar los factores determinantes para el uso de la vigilancia activa en hombres con cáncer de próstata de escasa malignidad y, también, evaluar los distintos tratamientos llevados a cabo en una cohorte de sujetos estadounidenses ancianos.

El análisis se limitó a pacientes que habían recibido el diagnóstico de cáncer de próstata entre 2004 y 2007, que

fueron seguidos hasta el 31 de diciembre de 2009. La información se obtuvo del *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)- Medicare del National Cancer Institute*, donde fueron identificados 45 408 casos.

Los criterios de exclusión abarcaron los diagnósticos obtenidos mediante certificados de defunción, la presencia de otra neoplasia, la falta de confirmación anatomopatológica, la diálisis, las incongruencias en la fecha de diagnóstico, los pacientes menores de 65 años, la falta de información sobre el paciente en el año previo o en los 2 años posteriores al diagnóstico, información insuficiente sobre la biopsia, el puntaje de Gleason, el APE, el estadio clínico o sobre la situación socioeconómica y las comorbilidades.

Las variables principales tenidas en cuenta en el estudio fueron la edad, la raza, el estado civil, la región de residencia, el puntaje de Gleason, el nivel de APE y el estadio clínico. Sobre la base de los últimos tres se determinó el puntaje de riesgo D'Amico, que clasificó a los pacientes en riesgo bajo, moderado o grave.

Las opciones terapéuticas sobre las cuales se buscaron las variables determinantes incluyeron la vigilancia activa, la radioterapia o la prostatectomía radical. El análisis estadístico de las variables demostró el predominio de la radioterapia (57.9%) en comparación con los otros tratamientos, más allá del nivel de APE, el puntaje de Gleason y el puntaje de riesgo de D'Amico; le siguieron, en orden de frecuencia, la prostatectomía radical (19.1%), la terapia de privación de andrógenos (TDA; 10.8%) y la crioterapia (2.6%).

La prostatectomía radical estuvo fuertemente influenciada por el nivel de APE y fue la estrategia de elección en el 24% de los pacientes con APE inferior a 4.0 ng/ml y en el 9% de los casos con APE superior a 20 ng/ml.

Al evaluar la decisión de realizar vigilancia activa, se encontró un incremento marcado al comparar los pacientes de 70 a 74 años frente a aquellos mayores de 80 años. La elección de la vigilancia activa fue más frecuente en los pacientes derivados al oncólogo clínico frente a quienes no lo fueron, en tanto que al examinar aspectos demográficos se observó menor elección de la vigilancia activa en los pacientes de ascendencia asiática o casados. También, se observó una disminución en la estrategia mencionada en los pacientes con APE elevado, puntaje Gleason mayor de 6 y puntaje D'Amico de riesgo elevado.

El uso de radioterapia fue claramente mayor en los pacientes de edad avanzada, con comorbilidades y niveles elevados de APE, así como, en pacientes derivados al especialista en radioterapia.

Al evaluar el origen de la variación de las estrategias terapéuticas se observó, en relación con la prostatectomía radical, una influencia pequeña atribuible a las características del tumor, la región y el año de diagnóstico, y una influencia importante de los factores demográficos y las interconsultas con especialistas y cirujanos. La radioterapia también estuvo fuertemente influenciada por las interconsultas, los factores quirúrgicos y situaciones particulares del paciente. Por su parte, la vigilancia activa se encontró asociada principalmente con factores que dependieron del paciente, con menor influencia de las interconsultas, la demografía y los factores quirúrgicos.

En primer lugar, el estudio puso en evidencia que la mayor parte de los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo es tratada con radioterapia, hecho que conlleva a la sobreutilización de las medidas terapéuticas en los casos con comorbilidades y neoplasias de bajo riesgo. Estos

hallazgos señalan la necesidad de difundir guías para el tratamiento adecuado del cáncer de próstata, teniendo en cuenta la baja aceptación de la vigilancia activa por parte de los radioterapeutas. Los investigadores plantean la necesidad de encontrar formas para aumentar la adhesión a esta estrategia en pacientes con bajo riesgo, ya que la consulta con el radioterapeuta provoca el aumento significativo en la elección de la radioterapia como estrategia terapéutica.

Por otro lado, la oferta de cirugía en pacientes con comorbilidades o con neoplasias de alto riesgo fue menor respecto de aquellos a los que se les indica radioterapia. Sin embargo, esta estrategia dista de ser la más apropiada, particularmente en pacientes con bajo riesgo y comorbilidades.

En tercer lugar, los autores mencionan que, a pesar de la relación inversamente proporcional entre el uso de vigilancia activa y el cáncer de alto riesgo, las diferencias no fueron sustanciales, pero sí se observó una clara influencia de la situación particular del paciente y los aspectos clínicos.

Los hallazgos del presente estudio deben tomarse con cautela: por un lado, se encuentra limitado a pacientes mayores de 65 años, motivo por el cual los resultados no pueden extrapolarse a poblaciones más jóvenes. Por otro lado, no se lograron dilucidar claramente los determinantes personales que guían la elección del tratamiento hacia una u otra estrategia. Así, se plantea la necesidad de realizar nuevos estudios para obtener una comprensión adecuada de aquéllos. Asimismo, al evaluar los factores que influyen sobre la decisión de optar por la vigilancia activa se debe tener en cuenta la presencia de diversos factores personales y clínicos no establecidos. Por ejemplo, el SEER-Medicare no hace referencia a los detalles del estudio anatomopatológico, como el porcentaje de agujas huecas con resultado positivo (*needle core*), aspecto que podría influir en la decisión de optar por la radioterapia frente a la vigilancia activa. Los autores aclaran que, como se trató de una cohorte de edad avanzada, es factible la aparición de subestimaciones del riesgo del paciente.

Según los investigadores, debe hacerse referencia a la falta de una identificación clara de la definición de la vigilancia activa. Si bien en el estudio se define ante la ausencia de tratamiento por 2 años, SEER-Medicare no clasifica a los pacientes según este criterio.

Los métodos de tamizaje, como la medición de APE, facilitan la detección del cáncer de próstata en estadios tempranos y brinda la posibilidad de que sean tratados mediante vigilancia activa. No obstante, no es posible determinar con precisión la cantidad de personas que se someten a este estudio de manera rutinaria.

Según los autores del presente estudio, hay un uso excesivo de tratamientos intensivos en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata de bajo riesgo y una subutilización de la estrategia de vigilancia activa. También, señalan el aumento del uso de la radioterapia en todos los estratos de riesgo y, en particular, en pacientes con tumores de escasa malignidad. Así, plantean la necesidad de realizar estudios para establecer los determinantes que llevan a la elección de una estrategia terapéutica frente a otra. Para concluir el ensayo, proponen la necesidad de abordar los resultados obtenidos en el contexto de las iniciativas de reforma de la salud para mejorar la calidad de la atención.

## Contacto directo

Trabajos Distinguidos Oncología 24 (2015) 29

### con expertos

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

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

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

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

Firma

Aclaración

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

### con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	La radioterapia en la recurrencia ipsilateral...	● Dr. Mark Trombetta, Department of Radiation Oncology, Allegheny General Hospital, PA 15212, Pittsburgh, EE.UU.
1	Los Ligandos de los Receptores Opioides Kappa...	● Dr. K. Yamamizu. Laboratory of Genetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Bethesda, Maryland, EE.UU.
2	Papel de la Terapia Antiangiogénica...	● Dr. L. B. Xu. Department of Transplant Medicine, University Hospital Münster, 48149, Münster, Alemania
3	Quimioterapia Continua frente...	● Dr. S. R. Berry. Division of Medical Oncology and Hematology, Sunnybrook Odette Cancer Centre, Toronto, Ontario, Canadá
4	Uso Terapéutico de los Anticuerpos Anti-PD-1...	● Dr. G. K. Philips. Department of Medicine, Georgetown University Hospital, DC 20007, Washington DC, EE.UU.
5	La Administración de Dosis Estándares...	● Dr. T Satoh. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japón
6	Radioterapia en Dosis Altas con Privación...	● Dra. A. Zapatero. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España
7	Inhibidores de la Tiroquinasa ALK para...	● Dra. K. L. Reckamp. City of Hope Comprehensive Cancer Center, CA 91010, Duarte, California, EE.UU.
8	Identificación de una Variante Somática...	● Dr. E. M. van Allen. Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, EE.UU.
9	Actividad y Seguridad del Palbociclib...	● Dra. A DeMichele. Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.
10	Tolerabilidad de la Terapia Combinada...	● Dr. N. Coupe. Oxford University Hospitals NHS Trust, Oxford, Reino Unido
11	Estudio sobre los Factores Determinantes...	● Dr. K. Chamie. Department of Urology, David Geffen School of Medicine, California State University, Los Angeles, California, EE.UU.



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Oncología 24 (2015) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Qué receptores opioides tienen mayor expresión en los progenitores vasculares y las células endoteliales?	A) Los receptores opioides mu. B) Los receptores opioides kappa. C) Los receptores opioides delta. D) Todos ellos.
2	¿Cuál es la única terapia molecular dirigida aprobada en la actualidad en el carcinoma hepatocelular avanzado?	A) Sunitinib. B) Erlotinib. C) Sorafenib. D) Brivanib.
3	¿Cuál de las siguientes aseveraciones sobre la quimioterapia intermitente, respecto de la quimioterapia continua, es verdadera?	A) La tasa de supervivencia general es similar. B) La prevalencia de toxicidad es similar. C) La calidad de vida es superior con la quimioterapia intermitente. D) Todas las respuestas son correctas.
4	¿Cuál de las siguientes opciones es correcta sobre el pembrolizumab?	A) El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG4 anti-PD-1. B) Es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1. C) Tiene actividad sólo en presencia de melanoma avanzado. D) Sólo actúa en pacientes con carcinoma renal.
5	¿Qué fármacos incluye el esquema BEP para tratar los tumores del saco vitelino?	A) Bleomicina, estreptomicina y carboplatino. B) Bleomicina, etopósido y cisplatino. C) Bupropión, etopósido y cisplatino. D) Bleomicina, entacapona y paclitaxel.
6	¿Cuál de los siguientes fármacos es un análogo sintético de la hormona liberadora de la hormona luteinizante utilizado en el tratamiento del cáncer de próstata?	A) Flutamina. B) Bicalutamida. C) Ciproterona. D) Goserelina.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Los receptores opioides kappa.	Los receptores opioides kappa, pero no los mu o delta, tienen mayor expresión en los progenitores vasculares y las células endoteliales y regulan en forma negativa la diferenciación de las células endoteliales y la formación vascular <i>in vitro</i> .	B
2	Sorafenib.	Actualmente, la única terapia molecular dirigida, aprobada en el carcinoma hepatocelular avanzado, es el sorafenib.	C
3	Todas las respuestas son correctas.	En comparación con la quimioterapia continua, la estrategia intermitente generó una supervivencia general similar, igual prevalencia de efectos adversos y mejora en ciertos aspectos de la calidad de vida.	D
4	El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG4 anti-PD-1.	El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG4 anti-PD-1 con actividad contra diferentes tipos de tumores.	A
5	Bleomicina, etopósido y cisplatino.	En la década de 1980 se diseñó el esquema BEP, de bleomicina, etopósido y cisplatino (a dosis de 30 unidades semanales, 100 mg/m <sup>2</sup> diarios los días 1 a 5 y 20 mg/m <sup>2</sup> diarios los días 1 a 5, respectivamente, por 3 a 4 ciclos), que implicó una revolución en el tratamiento de este cuadro.	B
6	Goserelina.	La goserelina es un análogo sintético de la hormona liberadora de la hormona luteinizante utilizado en el tratamiento del cáncer de próstata.	D