



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)

Elías N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Michel Batlouini, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi [†], Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas [†], Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovtis [†], Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentínuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

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, Ñuñoa (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. Itzhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

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

SIIC Francia: Oficina Científica Paris,
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. Prohibida la
reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC).


Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Científico
Daniel Lewi

Comité de Expertos en Oncología

(en actualización)

Ana María Álvarez, Francisco Arcia Romero, Arturo Arrighi, Arturo Beltrán Ortega, Edgardo Bernardello, Dante Calandra, Jesús Cárdenas Sánchez, Federico S. Coppola, Hernán Cortés Funes, H. Pablo Curutchet, Gustavo de Simone, René Del Castillo, Jaime de la Garza, Alba de la Torre, Carlos Garbino, Javier García Conde, Jorge Gori, Eduardo Luis Huertas, Bernardo A. Leone, Rogerio C. Lilenbaum, Leonardo McLean, Raul Marchiavelli, Elizabeth Mickiewicz, José Mordoh, Adolfo Horacio Mosto, Jorge Novelli, Luis Orlandi Jorquera, Santiago Pavlovsky, Roberto N. Pradier, Miguel Prats Esteve, Luisa Rafailovici, Gonzalo Rubio, Berta Roth, Joao Sampaio Goesps, Julio C. Sánchez Avalos, Carlos Sánchez Basurto, Prof. Gilberto Schwartzman, Juan M. San Román Terán, Jorge S. Souen, Lino Torre Eleizegui, Daniel Torchinsky, Carlos Vallejos Sologubem, Umberto Veronesi.

Fuentes Científicas

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

Artículos distinguidos

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

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 Quimioterapia del Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas Avanzado en Pacientes Ancianos



Antonio Rossi, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Staff Physician. Medical Oncology. «S.G. Moscati» Hospital, Avellino, Italia

Otro trabajo de su autoría: Rossi A, Torri V, Gridelli C. Paclitaxel plus bevacizumab for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine* 358(358):1637-1637, 2008

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/09302027a.htm



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliográfica completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of related cancer mortality worldwide and it may be considered typical of advanced age. Since most patients with NSCLC have advanced disease at diagnosis, chemotherapy is the mainstay of treatment. Elderly patients tolerate chemotherapy poorly compared to their younger counterpart because of their progressive reduction of organ function and comorbidities related to age. This is why these patients are often not considered eligible for aggressive platinum-based chemotherapy, the standard of care for advanced NSCLC. To date, in clinical practice, single-agent chemotherapy with a third-generation drug should be the recommended option for non-selected elderly patients with advanced NSCLC. However, feasibility of platinum-based chemotherapy remains an open issue and has to be proven in prospective randomized trials. High priority should be also given to the evaluation of the role of new molecular targeted therapies. Several novel biologic agents are at various stages of clinical development in advanced NSCLC with some of them reporting improvements in several outcomes. Their potential better tolerability renders them attractive alternatives in the treatment of this subgroup of patients. Moreover, a comprehensive geriatric assessment for individualized treatment choice in NSCLC elderly patients is mandatory.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat053/09302027i.htm

Introducción

El cáncer de pulmón es el cáncer más frecuente y la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en el mundo. Se ha estimado en los Estados Unidos, en 2008, alrededor de 215 000 nuevos casos de cáncer de pulmón, con más de 161 000 muertes. El cáncer de pulmón puede considerarse típico de la edad avanzada. Más del 5% de los cánceres de pulmón son diagnosticados después de los 65 años y alrededor del 30% por encima de los 70 años.¹ Claramente, el cáncer de pulmón en pacientes de edad avanzada es un problema cada vez más frecuente que el oncólogo debe enfrentar.

Resumen

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la principal causa de muerte asociada con el cáncer en el mundo y puede considerarse como característico de la ancianidad. La quimioterapia es el pilar principal del tratamiento, debido a que muchos pacientes se encuentran en un estadio avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico. En comparación con los más jóvenes, los pacientes ancianos toleran mal la quimioterapia a causa de la progresiva reducción de las funciones orgánicas y las enfermedades asociadas con la edad. Esto hace que los pacientes añosos frecuentemente no sean considerados elegibles para una quimioterapia agresiva basada en platino, el cual es el tratamiento estándar del CPCNP avanzado. A la fecha, en la práctica clínica, la quimioterapia con un solo agente, una droga de tercera generación, debe ser la opción recomendada para pacientes mayores no seleccionados con CPCNP avanzado. Sin embargo, la viabilidad de la quimioterapia basada en platino sigue siendo una cuestión no resuelta que debe probarse en estudios aleatorizados. Se debería dar una alta prioridad a la evaluación del papel que ocupan las llamadas terapias dirigidas mediante nuevas moléculas. Varios nuevos agentes biológicos se encuentran en diferentes etapas de investigación clínica en CPCNP avanzado y algunos de ellos han mostrado mejorías en varios parámetros. Su mejor tolerabilidad potencial los convierte en una alternativa atractiva para este subgrupo de pacientes. Incluso resulta obligatoria una evaluación geriátrica completa para la elección de un tratamiento individualizado del CPCNP en ancianos.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), que incluye el cáncer escamoso, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes, representa más del 80% de todos los cánceres de pulmón. Desafortunadamente, pocos CPCNP son pasibles de un tratamiento radical como terapia curativa. La quimioterapia es el pilar principal del manejo, debido a que la mayoría de los pacientes que se presentan con CPCNP tienen al momento del diagnóstico una forma avanzada de la enfermedad.²

En la práctica actual, los adultos mayores son generalmente excluidos de la participación en estudios clínicos. Por ello reciben tratamientos no investigados o inadecuados basados

en la largamente sostenida creencia, aunque completamente indocumentada, de que los cánceres en los sujetos de edad avanzada son menos agresivos. Estos pacientes con frecuencia presentan características médicas y psicológicas que hacen que la selección de un tratamiento óptimo para ellos sea más desafiante. En consecuencia, corren el riesgo de ser subtratados.³

Se han hecho grandes progresos en los últimos años en el tratamiento de ancianos afectados por CPCNP, y esta revisión destacará las evidencias actuales disponibles para el tratamiento con quimioterapia, el papel potencial para el tratamiento dirigido y la perspectiva futura de estos agentes en el manejo de este subgrupo de pacientes.

Los temas a considerar en el tratamiento de los ancianos

En el tratamiento de los pacientes añosos con CPCNP avanzado se deben considerar varios puntos: la edad de corte para definir al paciente anciano, la comorbilidad, la insuficiencia orgánica fisiológica y la necesidad de una evaluación integral del anciano (EIA).

Resulta muy difícil establecer una edad máxima para definir qué es un anciano. En las publicaciones epidemiológicas, habitualmente, se consideran los 65 años como el punto de corte para seleccionar la población anciana. Por el contrario, en estudios clínicos con frecuencia se utilizan los 70 años como límite inferior para la selección de pacientes, mientras que los 75 años son menos frecuentes como punto de corte. Obviamente, la comparación indirecta entre estudios que incluyen o no a pacientes de 65 o 70 años puede resultar sesgada. En la práctica clínica se debería tener en cuenta la edad biológica y no la cronológica. Desafortunadamente, a la fecha no hay pruebas de laboratorio adecuadas para definir el envejecimiento, por lo tanto, la edad cronológica es la utilizada como marco de referencia para los estudios clínicos. La edad de corte de 70 años parece ser el límite inferior más adecuado para considerar la senectud, porque la incidencia de cambios relacionados con la edad comienza a incrementarse luego de los 70 años.⁴

Muchos de los pacientes ancianos tienen otras enfermedades concomitantes, las que pueden tener efectos negativos sobre las funciones orgánicas e impactar en el estado funcional de manera independiente de los síntomas relacionados con el cáncer.⁵ Se ha informado que entre las personas que se encuentran en el intervalo de los 65-74 años el número medio de enfermedades crónicas es 6 y su prevalencia es cerca del doble que en la población general. Las enfermedades más importantes que coexisten en los pacientes con cáncer de pulmón son las cardiovasculares y las pulmonares, las cuales son frecuentes entre los muy fumadores.⁶ Además, las comorbilidades requieren con asiduidad un tratamiento que involucra numerosos fármacos, los que pueden interferir con la quimioterapia o con su perfil de toxicidad. Incluso la disparidad entre la aparente reducción de la agresividad del cáncer en un paciente individual y la alta tasa de mortalidad en el grupo de ancianos puede deberse a que los datos de supervivencia se confundan por los frecuentes problemas especiales en la población añosa (comorbilidad, politratamientos farmacológicos, enfoques del médico o de la familia con respecto al tratamiento del anciano, estrés vitales asociados a la edad). Estos factores pueden aumentar la tasa de mortalidad y contrarrestar cualquier influencia primaria que el envejecimiento pudiera tener para reducir la agresividad del tumor.⁷

Los cambios fisiológicos en la composición corporal de los ancianos se caracterizan por aumento proporcional en el tejido graso, reducción del agua intracelular y masa corporal magra.⁸ Además, la disminución fisiológica de las funciones

hepática, renal y de la médula ósea tiene un impacto negativo en el grado de toxicidad, en particular la del cisplatino.^{9,10} En consecuencia, los ancianos requieren un manejo diferente de la quimioterapia.

Otro tema importante es la definición de persona anciana discapacitada. La discapacidad es una condición en la cual la mayoría de las reservas funcionales han desaparecido. Los pacientes discapacitados son aquellos que dependen de terceros para sus actividades cotidianas debido a sus disfunciones físicas y cognitivas. En general, en estos pacientes con CPCNP avanzado se debería evitar la quimioterapia.

En consecuencia, para individualizar aun más el tratamiento de elección en los pacientes mayores, es importante confeccionar no sólo la historia clínica básica y la estadificación habitual del cáncer sino también la EIA. La EIA incluye la evaluación de las comorbilidades, los aspectos socioeconómicos, el estado nutricional, la polifarmacia, la dependencia funcional, las condiciones cognitivas y emocionales, una estimación de la expectativa de vida y el reconocimiento de las discapacidades. Todos estos aspectos de la salud y del medio ambiente del paciente pueden interferir con el tratamiento. Con la EIA se incorpora información sustancial con respecto a la evaluación funcional de los pacientes mayores con cáncer¹¹ lo que permite una discriminación importante en el pronóstico, incluso entre pacientes caracterizados por un buen estado general. La EIA puede ser demasiado extensa para una práctica clínica atareada. Por lo tanto se ha desarrollado una serie de instrumentos de detección para seleccionar aquellos pacientes mayores que se podrían beneficiar de una EIA completa. Entre esos instrumentos, la evaluación propuesta por el *Cardiovascular Heart Study*, que permite la clasificación de los pacientes ancianos en tres grupos (apto, prediscapacitado, discapacitado) de acuerdo con cinco ítem (pérdida de peso espontánea, agotamiento informado espontáneamente, debilidad, velocidad al caminar y nivel de actividad física),¹² ha adquirido especial relevancia por presentar buena correlación con la mortalidad y con el riesgo de dependencia funcional. Este sistema ha sido propuesto como un lenguaje estándar para la clasificación de individuos mayores. Otro instrumento simple para el examen es la *Vulnerable Elderly Survey*, que incluye trece preguntas simples cuyas repuestas son cuantificadas; los pacientes cuyo puntaje total es 4 o más pueden beneficiarse con una EIA completa.¹³

También la autoevaluación de calidad de vida (CV) puede agregar información significativa sobre el pronóstico. Cuando el valor pronóstico del CV de base, medida de acuerdo con puntaje de CV global C30 de la *European Organization Research and Treatment of Cancer* (EORTC) fue evaluado en ancianos con diagnóstico de CPCNP, el puntaje de CV fue un factor pronóstico fuerte e independiente para la supervivencia del paciente que recibía tratamiento de primera línea para su CPCNP.¹⁴

Las consideraciones antes mencionadas deberían hacerse antes de comenzar el tratamiento de un anciano para optimizar las respuestas en términos de resultados y de control de efectos secundarios.

Quimioterapia

En la última década se han llevado a cabo varios ensayos con quimioterapia en CPCNP avanzado en ancianos y han brindado una gran cantidad de información.

Quimioterapia no basada en platino

A la fecha, se han publicado cuatro artículos completos basados en sendos estudios clínicos aleatorizados de fase III

Tabla 1. Resultados de los estudios de fase III en cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado en pacientes ancianos.

Autor	Régimen	Edad (años)	Nº pts	TR (%)	TMS (meses)
Ensayo ELVIS, 1999	vinorelbina	≥ 70	76	20	6.5
	vs. mejor tratamiento de sostén		78	NA	4.8
Frasci, 2000	vinorelbina	≥ 70	60	15	4.2
	vs. vinorelbina + gemcitabina		60	22	6.7
Gridelli, 2003	vinorelbina o gemcitabina	≥ 70	233, 233	18, 16	8.3, 6.5
	vs. vinorelbina + gemcitabina		232	21	6.9
Kudoh, 2006	vinorelbina	≥ 70	91	9.9	9.9
	vs. docetaxel		88	22.7	14.3
	docetaxel		88	22.7	14.3
Biesma, 2007	carboplatino + gemcitabina	≥ 70	182	28	7.7
	vs. carboplatino + paclitaxel		20	20	6.4

Nº pts = número de pacientes; ELVIS = *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*; TR = tasa de respuestas; TMS = tiempo medio de supervivencia; NA = no aplicable.

que utilizan quimioterapia en CPCNP avanzado en pacientes geriátricos.

El primer estudio clínico que se realizó en adultos añosos con CPCNP fue el *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study* (ELVIS). En este estudio, 161 pacientes sin tratamiento previo de 70 años o mayores fueron distribuidos al azar para recibir vinorelbina (30 mg/m² los días uno y ocho, cada tres semanas) o la mejor terapia de sostén.¹⁵ Se encontró una mayor supervivencia y una mejor CV en el grupo tratado con vinorelbina comparado con el grupo control (tiempo medio de supervivencia [TMS]: 27 *versus* 21 semanas, *p* = 0.04). Los pacientes en el grupo vinorelbina tenían mejores resultados en muchas de las subescalas de CV. Por lo tanto, en ancianos con CPCNP se debe considerar la quimioterapia paliativa.

A eso debemos agregar que la gemcitabina y los taxanos (paclitaxel y docetaxel) han demostrado poseer actividad y buena tolerabilidad cuando se utilizan como agentes únicos en el tratamiento del CPCNP avanzado.¹⁶

Con el fin de mejorar los resultados con un único agente quimioterápico, se han investigado algunas asociaciones no basadas en platino; entre ellas, la más estudiada es la combinación de gemcitabina más vinorelbina. Dos estudios clínicos de fase III compararon esta asociación con la monoterapia.^{17,18} Un estudio pequeño dividió al azar 120 pacientes y comparó 1 200 mg/m² de gemcitabina más 30 mg/m² de vinorelbina *versus* 30 mg/m² de vinorelbina; todas las drogas fueron administradas en los días 1 y 8, cada tres semanas. La investigación fue concluida precozmente cuando un análisis interino mostró que la combinación confería una ventaja significativa en la supervivencia cuando se la comparaba con el tratamiento con la monodroga (TMS: 29 *versus* 18 semanas, *p* < 0.01) y una mejor tasa de respuesta (TR), 22% *versus* 15%, respectivamente.¹⁷ Sin embargo, la supervivencia de 18 semanas para la vinorelbina en este estudio es marcadamente inferior a las 28 a 38 semanas de supervivencia informadas en seis grandes estudios aleatorizados que incluían tres estudios realizados en pacientes adultos de edad avanzada.¹⁶ El *Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study* (MILES), que incorporó 700 pacientes, es el mayor estudio de fase III que se haya llevado a cabo hasta la fecha en ese grupo de pacientes.¹⁸ Los enfermos fueron distribuidos aleatoriamente para recibir un solo agente quimioterápico: vinorelbina 30 mg/m² o

gemcitabina 1 200 mg/m² *versus* la combinación de vinorelbina 25 mg/m² más gemcitabina 1 000 mg/m², todos los tratamientos fueron administrados los días 1 y 8 y repetidos cada tres semanas. El tratamiento combinado no presentó ventajas frente a un agente único en términos de TR (16%, 18% y 21% para vinorelbina, gemcitabina y la asociación, respectivamente), tiempo de evolución (TE: 18, 17, y 19 semanas respectivamente), TMS (8.3, 6.5, y 6.9, respectivamente) o CV. Si bien la toxicidad fue considerada aceptable en todos los grupos, fue mayor cuando se administró la combinación que cuando se utilizaron agentes únicos. De hecho, la terapia combinada produjo mayor grado de trombocitopenia y toxicidad hepática que la vinorelbina como agente único y mayor grado de neutropenia, fatiga, toxicidad cardíaca, constipación y vómitos que la gemcitabina como monoterapia. Sobre la base de estas observaciones, el tratamiento con una sola droga debería ser

considerado como una elección razonable y ciertamente como el estándar de comparación en pacientes mayores no seleccionados con CPCNP avanzado.

En un estudio japonés aleatorizado de fase III, que incorporó 182 pacientes, se evaluó cuál podría ser el agente único de elección. En esta investigación, el docetaxel (60 mg/m² en el día 1, cada tres semanas) produjo un aumento significativo del tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) (5.5 *versus* 3.1 meses; *p* < 0.001), una TR significativamente más alta (22.7% *versus* 9.9%; *p* = 0.019), una tasa de supervivencia a un año más favorable (58.6% *versus* 36.7%) y una mejoría significativa en los síntomas relacionados con la enfermedad en comparación con la vinorelbina (25 mg/m² en los días 1 y 8, cada tres semanas).¹⁹ Este estudio no llegó al punto de corte primario, los pacientes tratados con docetaxel tuvieron una mayor supervivencia que los tratados con vinorelbina; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (14.3 *versus* 9.9 meses, respectivamente; *p* = 0.065). La mayor toxicidad informada fue la neutropenia de grado 3-4, 82.9% *versus* 69.3%, respectivamente (*p* = 0.031). Esta es la primera investigación prospectiva aleatorizada de fase III en la que un solo agente resulta superior a otro en diversos aspectos, excepto en el punto de corte primario, en el tratamiento de CPCNP avanzado en ancianos. Algunos inconvenientes influyeron en los resultados: el pequeño tamaño de la muestra para detectar diferencias significativas en la supervivencia (objetivo primario); TMS más alta informada en ambos grupos cuando se compara con los resultados publicados, mayor incidencia de neutropenia en el grupo vinorelbina; mayor índice de pacientes con docetaxel tratados con gefitinib como tratamiento de segunda línea²⁰ (Tabla 1).

Por eso se necesitan nuevos estudios en fase III, más extensos, para encontrar un agente único de elección para usar en la práctica clínica cotidiana.

Quimioterapia basada en platino

La información con respecto a la tolerabilidad y la eficacia de la quimioterapia basada en platino en ancianos afectados por CPCNP proviene de dos tipos diferentes de publicaciones: análisis retrospectivos en el subgrupo de pacientes ancianos que se encontraban enrolados en estudios clínicos que no tenían una edad máxima limitante y

estudios prospectivos diseñados específicamente para ancianos. En términos generales, el análisis de los estudios retrospectivos muestra resultados similares en la terapia basada en platino para los pacientes mayores comparados con los más jóvenes en términos de TR, TMS, con una toxicidad similar y sin efectos adversos sobre la CV.²¹ Sin embargo, en estos estudios los pacientes ancianos no excedieron el 20% del total de la población investigada. Por lo tanto, resulta fácil argumentar que cuando un ensayo clínico está diseñado para investigar la eficacia de un tratamiento en pacientes jóvenes, sólo una proporción selecta de pacientes añosos es considerada para su incorporación, y por lo tanto los resultados no necesariamente se pueden extender a la población anciana no seleccionada.²²

La administración de cisplatino está asociada a una toxicidad significativa y la evaluación del índice de riesgos *versus* beneficios debe tener una especial rigurosidad en los pacientes ancianos. Los beneficios de la quimioterapia combinada a base de platino deberían demostrarse en estudios clínicos específicamente diseñados para los ancianos. Se lograron resultados interesantes con la combinación de cisplatino más un agente quimioterápico de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina, docetaxel), en estudios prospectivos en pacientes mayores.²¹

Varios estudios de fase II recientemente publicados de quimioterapia combinada basados en esquemas modificados de carboplatino (dosis bajas o administración semanal) mostraron un nivel razonable de actividad y también de tolerabilidad.²¹

Un estudio de fase I/II aleatorizado, denominado MILES 02, evaluó el papel de la quimioterapia basada en cisplatino en ancianos con CPCNP avanzado. En esta investigación los pacientes recibieron cisplatino (administrado a dosis atenuadas de 50; 60 o 70 mg/m²) el día 1, más gemcitabina 1 000 mg/m² o vinorelbina 25 mg/m², en los días 1 y 8 repetidos cada tres semanas. Se incorporaron 159 pacientes en total: 38 en la fase I y 121 en la fase II. Se administró cisplatino 60 mg/m² con gemcitabina y 40 mg/m² con vinorelbina. Se informó una toxicidad inaceptable en 10 de los 60 (16.7%) pacientes tratados con cisplatino más gemcitabina y en 11 pacientes de los 61 (18%) que recibieron cisplatino más vinorelbina. La TR fue 43.5% y 36.1%, respectivamente. La mediana de SLP fue de 25.3 y 21.1 semanas, con un TMS de 43.6 y 33.1 semanas, respectivamente. Ambas combinaciones resultaron factibles y activas, y cuando se combinó con gemcitabina la dosis de cisplatino era más elevada, lo que hace a esta combinación la mejor opción a ser comparada con la monoterapia en este tipo de pacientes.²³

En un ensayo de fase III aleatorizado, fueron enrolados 182 pacientes ancianos para recibir carboplatino el día 1, más gemcitabina 1 250 mg/m² los días 1 y 8 o paclitaxel 175 mg/m² el día 1, ambos regímenes se repetían cada tres semanas. El punto de corte primario era el cambio entre la línea basal de la CV global comparada con la de la semana 18 de acuerdo con el cuestionario EORTC C30. La TR fue de 28% en el grupo carboplatino más gemcitabina y de 20% en la rama carboplatino más paclitaxel; la mediana de SLP fue de 4.7 y 4.4 meses, el TMS fue 7.7 y 6.4 meses, respectivamente. Los cambios en los puntajes de CV no diferían entre ambos grupos de tratamiento. Los porcentajes de toxicidad de grado 3-4

Tabla 2. Resultados de los principales estudios empleando agentes dirigidos como tratamiento de primera línea en CPCNP avanzado en pacientes ancianos.

Autor	Régimen	Edad (años)	Nº pts	TR (%)	TMS (meses)
Scagliotti, 2004	GEM + gefitinib	≥ 70	35	5.70	9.2
	vs. VNR + gefitinib		25	0	12.3
Jackman, 2007	erlotinib	≥ 70	80	10	10.9
Crinò, 2007	VNR	≥ 70	99	5.1	HR
	vs. gefitinib		97	3.1	0.98
Ramalingam, 2008*	CBDCA + PAC + BEVA	≥ 70	111	29	11.3
	vs. CBDCA + PAC		113	27	12.1

*Análisis retrospectivo; Nº pts = número de pacientes; TR = tasa de respuesta; TMS = tiempo medio de supervivencia; GEM = gemcitabina; VNR = vinorelbina, CBDCA = carboplatino; PAC = paclitaxel; BEVA = bevacizumab; HR = tasa de riesgo relativo.

fueron muy elevados: 75% y 56%, respectivamente.²⁴ El alto porcentaje de efectos adversos informado confirma la necesidad de investigar los regímenes basados en platino con esquemas y dosis específicamente estudiados para ancianos (Tabla 1).

Terapias dirigidas

Las terapias dirigidas representan un nuevo enfoque en el tratamiento del CPCNP. Existen diferentes fuentes de información sobre los tratamientos con estos nuevos agentes en ancianos.

Se investigó la combinación de gefitinib, una molécula pequeña por vía oral que bloquea el receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con vinorelbina o gemcitabina en 60 ancianos con CPCNP avanzado, sin tratamiento previo. El gefitinib combinado con gemcitabina mostró una baja actividad, pero fue generalmente bien tolerado. En contraste, la toxicidad resultó inaceptable en el grupo tratado con vinorelbina, en el cual 18 de los 25 pacientes (72%) tuvieron neutropenia de grado 3-4 y hubo tres muertes relacionadas con el tratamiento, no se brindó información sobre el TR.²⁵

Se realizó un estudio clínico de fase II para estudiar la monoterapia con erlotinib, otra molécula pequeña por vía oral que inhibe la EGFR tirosina quinasa, como terapia de primera línea en 80 pacientes ancianos no seleccionados sin tratamiento previo que se encontraban en el estadio III/IV de la enfermedad.²⁶ La TR fue 10% y 33 (41%) pacientes experimentaron una estabilización de la enfermedad durante dos meses o más. El TMS fue de 10.9 meses. La toxicidad del erlotinib en esta población se comparó favorablemente con otros estudios realizados en pacientes mayores con CPCNP.

Recientemente, un estudio clínico aleatorizado de fase II, *Iressa in CPCNP versus Vinorelbine Investigation in the Elderly* (INVITE), comparó gefitinib con vinorelbina como tratamientos de primera línea en pacientes ancianos con CPCNP avanzado.²⁷ Ambos fármacos mostraron una eficacia similar, con un perfil de toxicidad menor y una mejor CV en los pacientes que recibieron gefitinib. Si estos resultados fueran confirmados en otros estudios aleatorizados más extensos las terapias dirigidas podrían ser una alternativa quimioterapéutica para el tratamiento de este subgrupo de pacientes.

Existen muchas dudas sobre la factibilidad de utilizar en ancianos el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que actúa contra el factor vascular de crecimiento endotelial (VEFG). Estas dudas surgen a partir de un análisis no planificado retrospectivo en el que se evaluaron los resultados en pacientes añosos aleatorizados de un estudio

clínico fase III en el que se comparó la combinación de bevacizumab y carboplatino más paclitaxel con la misma quimioterapia sola.²⁸ No se informaron beneficios en la supervivencia de los ancianos cuando se agregó bevacizumab a la quimioterapia. Esto puede ser explicado, en gran parte, por la mayor toxicidad de bevacizumab más quimioterapia en comparación con la informada para la quimioterapia sola en pacientes añosos. De hecho, se observó una toxicidad de grado 3-5 en el 87% de los ancianos a los que se les agregó bevacizumab frente al 61% con quimioterapia sola ($p < 0.001$). La tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento fue de 6.3% *versus* 1.8%, respectivamente (Tabla 2). A la fecha no hay disponible información sobre el tratamiento con bevacizumab en ancianos con CPCNP avanzado.

Una pequeña molécula administrada por vía oral, ZD6474, inhibidora del receptor VEGF de la tirosina quinasa, y dos inhibidores multidirigidos de los receptores de la tirosina quinasa, sorafenib y sunitinib, se encuentran entre los mejores candidatos para la evaluación en ancianos por su perfil favorable de toxicidad. Sin embargo, sólo la información prospectiva puede aclarar su papel en el tratamiento del CPCNP avanzado en esta población.

Conclusiones

La información clínica proveniente de poblaciones más jóvenes no puede ser extrapolada automáticamente a la gran

mayoría de los ancianos no seleccionados con CPCNP avanzado. Los pacientes añosos tienen un mayor número de enfermedades concomitantes y tienden a tolerar menos la quimioterapia en comparación con los más jóvenes. Debido a esto, son indispensables estudios prospectivos específicamente diseñados que deberían incluir el desarrollo y la validación de nuevas medidas y herramientas para definir edad «biológica» *versus* «cronológica». Se debería realizar una EIA basal para correlacionarla con el tratamiento adecuado para cada anciano. Esto ayudaría a seleccionar la mejor terapia. A la fecha, el paciente añoso no seleccionado podría beneficiarse con tratamientos con un solo agente y utilizar una droga de tercera generación. La elección de ese único agente debería tomar en cuenta el perfil de toxicidad del fármaco, la farmacocinética, las funciones orgánicas del paciente y las enfermedades concomitantes. Los ancianos en buenas condiciones físicas y con un funcionamiento adecuado de sus órganos podrían beneficiarse con regímenes basados en platino en dosis estándar o reducidas o con esquemas modificados. El uso de la terapia dirigida en el manejo de pacientes con CPCNP comienza a brindar una perspectiva sobre los mismos agentes en el tratamiento de este subgrupo de pacientes. Solamente estudios clínicos prospectivos que incluyan grandes poblaciones, bien diseñados, aleatorizados, específicamente planificados para ancianos podrán definir su papel en esta indicación.

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Recepción: 4/5/2008 - Aprobación: 8/7/2008

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009

Bibliografía

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71-96, 2008.
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 22:330-353, 2004.
- Fentiman IS, Tirelli V, Monfardini S, et al. Cancer in the elderly: why so badly treated? *Lancet* 28:1020-1022, 1990.
- Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 36:1741-1754, 2000.
- Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. *J Clin Oncol* 19:1147-1151, 2001.
- Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, Razenberg PPA, Crommelin MA, Coeberg JW. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer* 21, 105-113, 1998.
- Ershler WB, Long DL. Aging and cancer: issues of basic and clinical science. *J Natl Cancer Inst* 89:1489-1497, 1997.
- Turner N, Scarpace PJ, Lowenthal DT. Geriatric pharmacology: basic and clinical considerations. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 32:271-302, 1992.
- Mayersohn M. Pharmacokinetics in the elderly. *Environ Health Perspect* 102(Suppl.11):119-124, 1994.
- Litchman SM, Villani G. Chemotherapy in the elderly: pharmacologic considerations. *Cancer Control* 7:548-556, 2000.
- Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 20:494-502, 2002.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:M146-M156, 2001.
- Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 49:1691-1699, 2001.
- Maione P, Perrone F, Gallo C, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the Multicenter Italian Lung cancer in the Elderly Study. *J Clin Oncol* 23:6865-6872, 2005.
- Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:66-72, 1999.
- Rossi A, Maione P, Colantuoni G, et al. The role of chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer elderly patients. *Cancer Ther* 5:77-78, 2007.
- Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18:2529-2536, 2000.
- Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95:362-372, 2003.
- Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJOG 9904). *J Clin Oncol* 24:3657-3663, 2006.
- Gridelli C, Maione P, Rossi A. Single-agent chemotherapy for the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: What is the best drug? *J Clin Oncol* 25:1444-1445, 2007.
- Rossi A, Maione P, Gridelli C. Safety profile of platinum-based chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. *Expert Opin Drug Saf* 4:1051-1067, 2005.
- Perrone F, Gallo C, Gridelli C. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 94:1029-1030, 2002.
- Gridelli C, Maione P, Illiano A, et al. Cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the MILES-2p studies. *J Clin Oncol* 25:4663-4669, 2007.
- Biesma B, Wymenga MN, Vincent AD, et al. A randomized phase III study of carboplatin-gemcitabine (CG) versus carboplatin-paclitaxel (CP) in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with emphasis on geriatric assessment and quality of life (QoL): The NVALT-3 study. *J Thor Oncol* 2(Suppl.4):S667-S668 (abstr P2-239), 2007.
- Scagliotti G, Rossi A, Novello S, et al. Gefitinib (ZD1839) combined with gemcitabine or vinorelbine as single-agent in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 22(14S):636s (abstr 7081), 2004.
- Jackman D, Yeap YB, Lindeman IN, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy naive patients = 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25:760-766, 2007.

Informes seleccionados

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 en base a 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.

Reseñas seleccionadas

1 - Eficacia Diferencial del Pemetrexed según la Histología del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas: Revisión de dos Estudios de Fase III

Scagliotti G, Hanna N, Shepherd F y colaboradores

University of Turin, Turín, Italia; Indiana University, Indianapolis, EE.UU.; University of Toronto, Toronto, Canadá

[The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies]

Oncologist Feb 2009

Existe una interacción significativa entre la eficacia del pemetrexed y el subtipo histológico del cáncer de pulmón de células no pequeñas. De hecho, el agente estaría especialmente indicado en los tumores no escamosos.

Numerosos factores clínicos, independientes del tratamiento, predicen la evolución del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio avanzado. Por ejemplo, el estadio tumoral en el momento del diagnóstico, el estado general del enfermo, la magnitud de la pérdida de peso y el sexo son factores pronósticos asociados con la supervivencia. Aunque el tipo histológico no se relacionaría con la evolución clínica, recientemente la histología ha surgido como un factor predictivo de evolución. Por ejemplo, señalan los autores, las tasas de respuesta (TR) a los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son mayores en los pacientes con adenocarcinoma, en las mujeres, en los sujetos asiáticos y en los individuos que nunca fumaron. Algo similar ocurriría en relación con el pemetrexed. Este agente antifolato, añaden los expertos, inhibe múltiples enzimas involucradas en la síntesis de las purinas y de las timidinas. La timidilato sintasa es el blanco principal del pemetrexed.

Un estudio de fase III en pacientes con CPCNP tratados con pemetrexed reveló una eficacia similar a la obtenida con el docetaxel, en el contexto de la segunda quimioterapia. Un análisis retrospectivo del estudio reveló asociaciones significativas entre los subtipos histológicos y las variables de evolución en los enfermos que recibieron pemetrexed. Por su parte, otra investigación de fase III en pacientes con CPCNP tratados por primera vez mostró que el cisplatino más el pemetrexed se asocian con una eficacia semejante y una mejor tolerabilidad en comparación con el esquema de cisplatino más gemcitabina. Dicho estudio también reveló una relación marcada entre el subtipo histológico y la respuesta al pemetrexed, motivo por el cual el fármaco ha sido recientemente aprobado en Europa, Canadá y los EE.UU. en combinación con el cisplatino, como tratamiento de primera línea en los enfermos con CPCNP de subtipo histológico no escamoso. En el estudio actual, los autores analizan la eficacia diferencial del pemetrexed según la histología del tumor, en los enfermos que participaron en los dos amplios estudios de fase III mencionados con anterioridad.

Pacientes y métodos

El estudio que evaluó el esquema con pemetrexed como segunda quimioterapia abarcó 571 sujetos con CPCNP en estadio avanzado o metastásico. Los enfermos presentaban CPCNP en estadio III o IV, habían recibido un esquema de quimioterapia para enfermedad avanzada y presentaban un estado general (*performance status*) de 0 a 2 puntos según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Los pacientes tenían una reserva medular adecuada y función hepática y renal normal. Se excluyeron los sujetos que habían recibido con anterioridad docetaxel o pemetrexed, los enfermos con neuropatía periférica grado 3 o 4, aquellos con pérdida de peso de 10 kg o más en las 6 semanas previas al estudio y los pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas, entre otros criterios de exclusión.

El estudio que evaluó el pemetrexed como primera línea de terapia incluyó 1 725 enfermos con confirmación histológica de CPCNP estadio IIIb o IV, al menos una lesión evaluable según la escala *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), un estado general ECOG de 0 o 1 punto, una reserva adecuada de médula ósea y función orgánica normal.

Se permitió la radioterapia previa realizada hasta 4 semanas antes del ingreso al estudio y cuando los pacientes se habían recuperado de sus efectos. En ambos estudios, la variable primaria de análisis fue la supervivencia global (SG). Los parámetros secundarios de análisis incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo hasta la progresión, el tiempo hasta el fracaso terapéutico, la TR, la duración de la respuesta y la toxicidad, entre otros.

En el estudio de pacientes previamente tratados se administró pemetrexed en dosis de 500 mg/m² en infusión intravenosa durante 10 minutos o docetaxel en dosis de 75 mg/m² en infusión de 1 hora en el primer día y luego cada 21 días. El tratamiento se mantuvo hasta que se comprobó la progresión de la enfermedad o hasta que apareció toxicidad inaceptable. El estado general del enfermo, la terapia previa con platino o con paclitaxel, el número de esquemas previos de quimioterapia, el intervalo desde la última terapéutica, el estadio de la enfermedad y los niveles basales de homocisteína fueron algunos de los factores que se consideraron en la asignación al tratamiento.

En el trabajo que abarcó pacientes no tratados con anterioridad se administró cisplatino en dosis de 75 mg/m² en el día 1 más gemcitabina en dosis de 1 250 mg/m² los días 1 y 8 o cisplatino en dosis de 75 mg/m² más pemetrexed en dosis de 500 mg/m² el primer día. Los ciclos de quimioterapia se repitieron cada 3 semanas, con un máximo de 6. En la asignación al tratamiento se tuvieron en cuenta el estadio del tumor, el estado general del enfermo, el antecedente de metástasis cerebrales, el sexo y el diagnóstico histopatológico (histológico o citológico).

Todos los sujetos tratados con pemetrexed o con cisplatino más gemcitabina recibieron ácido fólico y vitamina B₁₂; todos los pacientes recibieron, además, dexametasona de manera profiláctica. Las valoraciones tumorales se realizaron según los criterios del *Southwest Oncology Group* en el estudio de

una segunda quimioterapia y con los criterios RECIST en el trabajo de la primera quimioterapia.

En el análisis estadístico se consideraron cuatro subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma de células escamosas y otros subtipos de CPCNP. Los resultados también se presentan para la categoría histológica «no escamosa» que incluye los adenocarcinomas, los tumores de células grandes y los otros CPCNP. Se aplicaron modelos de riesgo proporcional para evaluar la interacción entre el subtipo histológico y el tratamiento. Un *hazard ratio* (HR) menor de 1 indica que el beneficio del pemetrexed –en comparación con el grupo control– es mayor en los pacientes con tumores no escamosos que en aquellos con tumores escamosos. Para cada subtipo tumoral se estimó la supervivencia con curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

En el estudio que comparó la eficacia del pemetrexed y del docetaxel se comprobó una interacción significativa entre los hallazgos de la histopatología y el tratamiento en términos de la SG ($p = 0.001$) y de la SLP ($p = 0.004$). Los resultados indican que el pemetrexed es más eficaz en los enfermos con tumores no escamosos. Estos pacientes tuvieron una mayor SG (HR de 0.78; $p = 0.047$) mientras que los enfermos con tumores escamosos tratados con pemetrexed tuvieron una SG más corta en comparación con los individuos que recibieron docetaxel (HR de 1.56; $p = 0.018$). Los pacientes con tumores no escamosos presentaron una SLP más prolongada cuando fueron tratados con pemetrexed, en comparación con los sujetos que recibieron docetaxel (HR de 0.82; $p = 0.076$). Al igual que con la SG, los pacientes con tumores escamosos presentaron una SLP más corta al ser tratados con el pemetrexed, respecto del docetaxel (HR de 1.40; $p = 0.046$). La eficacia del pemetrexed difirió según el subtipo histológico, un fenómeno que no ocurrió con el docetaxel.

En los subgrupos histológicos de tumores no escamosos, los HR para la SG y para la SLP favorecieron numéricamente al pemetrexed respecto del docetaxel; la diferencia fue estadísticamente significativa en los enfermos con carcinoma de células grandes (HR para la SG de 0.27; $p = 0.003$). En cambio, en los pacientes con adenocarcinomas o con otros tumores, los HR para la SG y para la SLP no resultaron estadísticamente diferentes entre los grupos. También se registraron diferencias en la TR según el tipo histológico. Las TR fueron superiores en los enfermos con adenocarcinoma tratados con pemetrexed en comparación con aquellos que recibieron docetaxel (12.8% y 9.9%, respectivamente); lo mismo ocurrió en los pacientes con carcinoma de células grandes (12.5% y 3.7%, respectivamente). En cambio, las TR para los sujetos con carcinomas de células escamosas (2.8% respecto de 8.1% en igual orden) y con otros tumores (3.7% y 10.0%, respectivamente) favorecieron al docetaxel.

El estudio que comparó el esquema con pemetrexed más cisplatino con la combinación de cisplatino y gemcitabina también reveló una interacción entre el tratamiento y el subtipo histológico en términos de la SG y de la SLP. Los pacientes con tumores no escamosos tratados con cisplatino más pemetrexed presentaron una SG y una SLP más prolongadas en comparación con los restantes enfermos. La SG fue mayor en los pacientes con tumores no escamosos tratados con cisplatino más pemetrexed en comparación con los que recibieron gemcitabina más cisplatino (HR de 0.84; $p = 0.011$), mientras que los enfermos con tumores escamosos tuvieron una SG más corta al ser

tratados con cisplatino más pemetrexed, en comparación con los individuos que recibieron cisplatino más gemcitabina (HR de 1.23; $p = 0.050$). Asimismo, los pacientes con tumores no escamosos tendieron a tener una mayor SLP cuando recibieron tratamiento con cisplatino más pemetrexed (HR de 0.95, $p = 0.349$). Al igual que con la SG; los enfermos con tumores escamosos presentaron una SLP menor al ser tratados con cisplatino más pemetrexed, en comparación con los sujetos que recibieron cisplatino más gemcitabina (HR de 1.36; $p = 0.002$). La eficacia del esquema de cisplatino más pemetrexed difirió según el subtipo histológico, una interacción que no se observó con el cisplatino más la gemcitabina.

Entre los tumores no escamosos, los HR para la SG en los enfermos con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes favorecieron al esquema de cisplatino más pemetrexed. Los HR para la SLP también favorecieron a este esquema de terapia. En los pacientes con tumores de otros subtipos histológicos, la SG y la SLP no fueron significativamente distintas entre los dos tratamientos.

Las TR también difirieron según el subtipo histológico. Se observaron TR mayores en los enfermos con adenocarcinoma o con otros tumores tratados con cisplatino más pemetrexed respecto de los enfermos que recibieron gemcitabina más cisplatino y las más altas ocurrieron en los pacientes con carcinoma de células escamosas tratados con cisplatino más gemcitabina. En los sujetos con tumores de células grandes no se registraron diferencias significativas en las TR entre los dos grupos de tratamiento.

En los dos estudios, el pemetrexed se toleró bien. No se observaron diferencias en el perfil de toxicidad de grados 3 o 4 según el subtipo histológico.

Discusión

La revisión retrospectiva de estos dos amplios ensayos confirma la relación entre la respuesta al tratamiento con pemetrexed y la histopatología del CPCNP. Aunque la histopatología no fue un factor considerado para la aleatorización, los dos grupos de tratamiento fueron semejantes en este sentido. Además, en el trabajo en el cual el pemetrexed se utilizó como terapia primaria, las restantes características tuvieron una distribución similar en los dos grupos. Por el contrario, en el estudio con pemetrexed como terapia de segunda línea se comprobaron disparidades en términos de los factores de pronóstico, según los subtipos histológicos y de tratamiento. En este contexto, el análisis ajustado permitió tener en cuenta estas diferencias. Los resultados en conjunto indican que los pacientes con tumores no escamosos tratados con pemetrexed tienen una mayor supervivencia en comparación con el resto de los enfermos. Ningún otro agente quimioterápico se asoció con estas diferencias.

Clásicamente, señalan los autores, la edad, el estado general y las enfermedades concomitantes fueron los factores considerados en el momento de decidir la mejor opción terapéutica para estos pacientes con diagnóstico de CPCNP en estadio avanzado. El hecho de que el pemetrexed se asocie con ventajas firmes en la evolución de los pacientes con cáncer de pulmón no escamoso seguramente modificará la estrategia terapéutica en el futuro. Aunque la respuesta al tratamiento con agentes que inhiben la tirosina quinasa del EGFR varía según las mutaciones presentes, los estudios previos con gefitinib o con erlotinib no revelaron interacciones importantes entre la terapia y el subtipo histológico.

En los dos trabajos evaluados en esta ocasión, el pemetrexed se toleró bien; la toxicidad no fue diferente en los pacientes con tumores escamosos o no escamosos. Los resultados observados sugieren una base molecular en la

respuesta diferencial al pemetrexed en los enfermos con CPCNP no escamoso.

Un aspecto que requiere mayor investigación es la posibilidad de que la biología del tumor se modifique con la primera quimioterapia o mediante otros factores. Sin duda, estudios futuros deberán considerar la histología del tumor en el momento de la asignación al tratamiento; asimismo, deberán tener en cuenta otros elementos que no pudieron evaluarse en esta oportunidad como, por ejemplo, el efecto del tabaquismo y del origen étnico. Algunos trabajos han sugerido que estos y otros factores pueden desempeñar un papel importante en el pronóstico. En conclusión, el pemetrexed debería considerarse el agente de primera línea para el tratamiento del subtipo histológico de células no escamosas del carcinoma de pulmón mientras que no estaría recomendado en los enfermos con CPCNP escamoso, concluyen los expertos.



Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103528

2 - Estudio Clínico-Patológico de los Tumores Carcinoides de Pulmón - Análisis Retrospectivo y Revisión de la Literatura

Rajesh T, Devasahayam J, Thangakunam B, Apurva S

Christian Medical College, Vellore, India;

[Clinico-Pathologic Study of Pulmonary Carcinoid Tumours - A Retrospective Analysis and Review of Literature]

Respiratory Medicine 102(11):1611-1614, Nov 2008

Los tumores carcinoides de pulmón se presentan con mayor frecuencia en los varones y suelen ser de localización central, por lo que pueden ocasionar obstrucción de la vía aérea.

Los tumores carcinoides bronquiales son neoplasias neuroendocrinas con bajo grado de malignidad. Representan del 1% al 5% de todas las neoplasias pulmonares. La mayoría de los tumores carcinoides (90%) se conocen como «típicos», los cuales se caracterizan por la alta diferenciación con escasa mitosis, pleomorfismo y la ausencia de necrosis. El 10% restante son los carcinoides «atípicos», definidos por el incremento de la actividad mitótica, el pleomorfismo y la desorganización nuclear.

El objetivo de este estudio retrospectivo fue determinar las características radiológicas y clínico-patológicas de los tumores carcinoides en la India.

Materiales y métodos

Se evaluaron las historias clínicas de 25 sujetos con diagnóstico de tumor carcinoide de pulmón que se encontraban bajo tratamiento en el sector de medicina pulmonar del *Christian Medical College* a lo largo de un período de 3 años (2001-2004). Los datos que se analizaron fueron: edad y sexo de los pacientes, antecedentes de tabaquismo, síntomas, presentación radiológica, forma de diagnóstico, localización y extensión del tumor, hallazgos inmunohistoquímicos, y métodos de tratamiento. Además, se realizaron comparaciones entre los pacientes de acuerdo al tipo de tumor que presentaban (típico o atípico).

Resultados

El estudio incluyó un total de 25 sujetos con diagnóstico de tumor carcinoide, 14 varones y 11 mujeres de 14 a 56 años (media de edad 38.3 años); por lo tanto, se observó una

relación mujer:hombre de 0.8:1. Con respecto a las características histológicas se observó que el 88% (13 hombres y 9 mujeres entre 14 y 56 años) presentaron tumor carcinoide típico, mientras que solo 12% (3 sujetos, 1 hombre y 2 mujeres de 32 a 37 años) tuvieron un tumor carcinoide atípico.

Los datos acerca del hábito de fumar sólo se conocían en 20 de los participantes que presentaban tumor carcinoide típico, de los cuales el 15%, o sea, 3 sujetos, eran fumadores. Entre los individuos con tumor carcinoide atípico, 2 no fumaban. No se conocían los antecedentes ni la situación actual del resto de los participantes. Todos los pacientes fumadores eran de sexo masculino.

Las manifestaciones clínicas en la mayoría de los pacientes fueron hemoptisis (n = 20; 80%) y tos (n = 16; 64%). Algunos sujetos presentaron otros síntomas tales como disnea (n = 10; 40%), dolor torácico (n = 5; 20%), síndrome de la vena cava superior (n = 1; 4%) y fiebre (n = 1; 4%). Ninguno de los participantes presentó síndrome carcinoide. Todos los pacientes se encontraban sintomáticos al momento de la evaluación.

Los hallazgos radiológicos más importantes fueron las neumonitis y atelectasias posobstructivas (n = 13; 52%), lesiones de masa (n = 9; 36%) y bronquiectasias (n = 2; 8%). Sólo un sujeto tenía radiografía de tórax normal.

Se evaluó a todos los pacientes con una broncoscopia diagnóstica. Este procedimiento junto con la biopsia broncoscópica permitió realizar el diagnóstico de tumor carcinoide en 23 sujetos (92%). Doce de los participantes (52.2%) que se sometieron a biopsia broncoscópica, presentaron una hemorragia moderada posterior al procedimiento, la cual fue fácilmente controlada con medidas locales. Un paciente sufrió una hemorragia más importante durante la realización de la biopsia, por lo que requirió transfusiones. No se logró visualizar el tumor por vía broncoscópica en 2 de los sujetos. Se llevó a cabo una biopsia percutánea en uno de los participantes (4%) y una biopsia por toracotomía en otro individuo (4%).

En la mayor parte de los casos (n = 21; 84%), los tumores carcinoides se encontraban localizados en el bronquio principal. En el 52% de los sujetos (n = 13), el tumor estaba ubicado en el bronquio fuente y en el 32% (n = 8) de ellos, éste se encontraba en el bronquio lobular. El sitio más frecuente de localización fue el bronquio fuente derecho (n = 9, 36%). En dos pacientes (8%) se encontró que el tumor había crecido desde la periferia de los pulmones. En el 56% de los casos (n = 14), la neoplasia se localizó en el pulmón derecho.

Se informó que, del total de 17 pacientes con diagnóstico de carcinoide típico tratados quirúrgicamente, sólo 1 presentaba compromiso de los ganglios linfáticos mediastínicos al momento de la intervención. No se encontraron signos de compromiso de estos ganglios ni de metástasis a distancia en 16 de los participantes evaluados. Sólo 1 sujeto presentó hallazgos compatibles con tumor mediastínico sin compromiso de los ganglios linfáticos. Se llevó a cabo una exploración con tomografía computarizada en 3 individuos con diagnóstico de carcinoide típico que no se sometieron a tratamiento quirúrgico, de los cuales sólo uno presentaba compromiso de los ganglios mediastínicos. No fue posible evaluar este aspecto en los 3 pacientes restantes.

La evaluación de las muestras obtenidas durante la cirugía de 2 enfermos con carcinoide atípico, permitieron confirmar la ausencia del compromiso de los ganglios linfáticos del mediastino. El tercer sujeto, que no se sometió a cirugía, presentó una tomografía computarizada con signos de extensión al mediastino.

Con respecto a las tinciones inmunohistoquímicas, sólo se encontraban disponibles los datos de 22 participantes del estudio. Diecinueve de 20 (94.7%) muestras teñidas fueron positivas para sinaptofisina. La reacción de cromogranina fue positiva en 10 de 16 muestras teñidas (61.8%), la de enolasa neuronal específica en 7 de 11 especímenes teñidos (63.6%), y la citoqueratina en 5 de 15 muestras (33.3%).

Diecinueve pacientes (76%) fueron sometidos a cirugía, neumonectomía en 13 de los casos (52%) y lobectomía en 4 sujetos (16%). En 2 individuos (8%) se consideró que el tumor no era operable debido a la presencia de adherencias y al compromiso mediastínico. De un total de 25 pacientes, cinco (20%) se negaron a someterse a un tratamiento quirúrgico, por lo que se perdió su seguimiento. Tres sujetos (12%) recibieron quimioterapia y otros 2 individuos se sometieron a cirugía y a quimioterapia adyuvante.

Discusión

La relación mujer:hombre de 0.8:1 del presente estudio contradice los resultados de otras investigaciones, las cuales sugieren la existencia de un ligero predominio en el sexo femenino. Los índices relativos de tumores carcinoides típicos y atípicos que se encontraron en este estudio fueron de 88:12; los cuales no difirieron mucho de los hallados en el ensayo clínico llevado a cabo por Fink y col. (90:10). La prevalencia de carcinoides atípicos fue un 20% mayor en muchos de los otros estudios. De todas formas, a partir de la investigación de Hurt y col. se informó una prevalencia de tumores carcinoides atípicos significativamente menor.

En este estudio, las biopsias endobronquiales resultaron ser lo suficientemente seguras. Cuando las características clínicas y los hallazgos macroscópicos de la broncoscopia eran compatibles con el diagnóstico de carcinóide, los investigadores llevaban a cabo las biopsias. Si bien, casi todos los sujetos tuvieron hemorragias luego de la biopsia endobronquial, éstas fueron significativas en el 52.2% de los casos. En todos los pacientes se controló el episodio hemorrágico antes de retirar el broncoscopio. Sólo en 1 de los participantes se agravó el cuadro clínico con la presentación de hemoptisis, a raíz de lo cual se requirieron transfusiones de sangre. No se informaron muertes.

Los carcinoides pulmonares endoluminales típicos pueden tratarse por resección broncoscópica con láser Nd-YAG, terapia fotodinámica, crioterapia o braquiterapia. Sin embargo, no es posible realizar estos procedimientos en cualquier centro ya que deben ser llevados a cabo por personal experimentado en broncoscopia intervencionista, por lo que no se pusieron en práctica en este estudio.

Al momento de la presentación todos los sujetos se encontraban sintomáticos, lo cual puede deberse a la elevada incidencia de tumores centrales encontrada en este estudio. En 23 de 25 pacientes (92%), el tumor era accesible por broncoscopia. Sólo se hallaron 2 casos de tumores periféricos en la presente investigación. La mayoría de los estudios informan incidencias más altas de tumores de localización periférica.

La localización más frecuente del tumor fue el bronquio fuente derecho, mientras que en otras investigaciones se informó una mayor incidencia de otros sitios del árbol bronquial.

Según los resultados obtenidos por medio de este estudio y de investigaciones previas, el compromiso regional de los ganglios en los tumores carcinoides típicos es bajo y varía entre 3% y 20%. A diferencia de lo observado en otras series, en ésta se encontró que 2 de 3 sujetos con diagnóstico de carcinóide atípico, no presentaban compromiso del mediastino.

Con respecto a las evaluaciones inmunohistoquímicas, 19/20 muestras eran (94.7%) positivas para sinaptofisina,

10/16 (61.8%) para cromogranina y 7/11 (63.6%) para enolasa neuronal específica, lo cual coincidió con los resultados obtenidos en otros estudios. La citoqueratina fue positiva solamente en 5/15 (33.3%) muestras de esta investigación, mientras que en otras series se observó que menos del 20% fueron negativas.

El importante número de casos con citoqueratina negativa puede deberse a que ésta se expresa focalmente en los tumores neuroendocrinos. En este estudio, la mayoría de las pruebas inmunohistoquímicas se realizaron sobre una biopsia bronquial, la cual representa sólo una pequeña parte del tumor. Por lo tanto, existe la posibilidad de que de haberse realizado la tinción sobre una muestra más extensa se hubiera observado mayor número de casos con citoqueratina positiva.

Conclusión

Los tumores carcinoides de pulmón son poco comunes en la población de la India. Estos se presentan con mayor frecuencia en los varones y suelen localizarse en el centro de la vía respiratoria por lo que ocasionan obstrucción. La biopsia broncoscópica permite llegar al diagnóstico en la mayoría de los casos. A todos los pacientes se les ofreció la resección quirúrgica del tumor, pero no todos aceptaron esta opción terapéutica.



Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resic.php/101638

3 - Metástasis Hepáticas de Cáncer de Primario Desconocido: Análisis Retrospectivo de su Presentación, Tratamiento y Pronóstico en 49 Pacientes y Revisión Sistemática de la Literatura

Lazaridis G, Pentheroudakis G, Fountzilas G, Pavlidis N

Ioannina University Hospital, Ioannina; Aristotle University of Thessaloniki, Macedonia, Grecia

[Liver Metastases from Cancer of Unknown Primary (CUPL): A Restrospective Analysis of Presentation, Management and Prognosis in 49 Patients and Systematic Review of the Literature]

Cancer Treatment Reviews 34(8):693-700, Dic 2008

La mediana de supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas de tumores primarios desconocidos es de menos de un año. Sin embargo, alrededor del 20% de los enfermos tienen tumores de mejor pronóstico.

Para el diagnóstico de cáncer de primario desconocido (CPD) se requiere la existencia de metástasis diagnosticadas histológicamente con la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica junto con una historia clínica y un examen físico minuciosos, análisis de sangre y orina, la evaluación de la sangre oculta en materia fecal, una radiografía de tórax, una tomografía computarizada (TAC) de abdomen y pelvis, una mamografía y, en algunos casos en que no se haya identificado el tumor primario, una tomografía por emisión de positrones (PET). En general, estos tumores tienen un comportamiento agresivo e impredecible y suelen ser resistentes al tratamiento. La mediana de supervivencia de los pacientes es de 6 a 11 meses. El CPD representa entre el 2.3% y el 4.2% de las neoplasias, es algo más frecuente en el sexo masculino y suele presentarse alrededor de los 60 años.

No se ha determinado aún el tratamiento más adecuado para el CPD y, en general, la tasa de respuesta es del 0% al

50%, con una mediana de supervivencia de 4 meses a menos de un año.

Pero en los últimos años se ha observado que entre el 10% y el 20% de los pacientes con diagnóstico de CPD tienen mejor pronóstico que el general y, por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento adecuados resultan de gran importancia. En este grupo de enfermos se encuentran los pacientes jóvenes con carcinomas de la línea media poco diferenciados, las mujeres con carcinoma papilar de la cavidad peritoneal, aquellas con adenocarcinomas que comprometen los ganglios axilares, los pacientes con carcinomas de células escamosas con compromiso de los ganglios cervicales, con carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados, los hombres con metástasis óseas blásticas y con niveles de antígeno prostático específico (APE) elevado, los pacientes que presentan el compromiso aislado de un ganglio inguinal y los que muestran tumores pequeños y únicos, potencialmente resecables. Muchos de estos tumores responden al tratamiento con quimioterapia.

Entre el 20% y el 30% de los pacientes con CPD de mal pronóstico tienen metástasis hepáticas (MH) y éstas son la segunda forma de presentación en frecuencia del CPD, luego de las metástasis en ganglios linfáticos. Clásicamente, se consideraba que los pacientes en quienes el diagnóstico de CPD se realizaba por el hallazgo de MH tenían enfermedad resistente al tratamiento y de muy mal pronóstico. En este estudio se analiza la forma de presentación, el tratamiento y la evolución de 49 pacientes con diagnóstico de CPD con MH.

Pacientes y métodos

Con el objetivo de conocer la epidemiología, los tratamientos utilizados, la respuesta a la terapia, la evolución y la supervivencia de los pacientes con CPD, los autores analizaron retrospectivamente la información de la base de datos del *Hellenic Cooperative Oncology Group* (HeCOG), proveniente de distintos centros. Los datos se referían a pacientes con MH irreseables de CPD diagnosticado entre 1999 y 2007.

De acuerdo con los criterios del HeCOG, para la indicación de la quimioterapia, los pacientes debían tener el diagnóstico de CPD confirmado por histología o citología, función adecuada de la médula ósea, un incremento de la bilirrubinemia de hasta 1.5 el valor normal, un aumento del nivel de transaminasas de hasta 5 veces el valor normal, una tasa de filtrado glomerular mayor de 40 ml/min, ausencia de comorbilidades graves, un estado general adecuado (*performance status* ECOG entre 0 y 3) y la presencia de enfermedad oncológica evaluable.

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se valoraron tanto las lesiones hepáticas como las extrahepáticas. Los autores realizaron el análisis unifactorial y multifactorial para detectar su valor en cuanto al pronóstico de la supervivencia de los pacientes.

El tiempo de supervivencia global se evaluó desde el momento del diagnóstico histológico hasta la muerte por cualquier causa. El tiempo libre de progresión se definió como el período entre el inicio de la quimioterapia y el diagnóstico de progresión de la enfermedad o la muerte.

Resultados

Los autores identificaron 49 pacientes con diagnóstico de CPD y MH efectuado entre 1999 y 2007. La media de edad de los sujetos al momento del diagnóstico fue de 65 años. El 63.2% eran hombres y el 69% de los tumores eran adenocarcinomas. El segundo tumor en frecuencia fue el carcinoma indiferenciado, que se diagnosticó en el 24% de los participantes. El 38% de los pacientes presentaba solamente MH, y los otros sitios comprometidos con mayor frecuencia fueron el pulmón, el hueso y los ganglios linfáticos.

El 26% de los participantes tenían metástasis en un solo órgano además del hígado y el 14% en más de dos localizaciones extrahepáticas. El 62% presentaba un compromiso general leve a moderado y el 34% tenía un puntaje de ECOG = 0.

Cuando se analizaron los estudios empleados para el diagnóstico, a todos los pacientes se les había realizado una TAC de abdomen, al 71.4% una de tórax y al 40.8%, una de pelvis. Al 46.9% de los enfermos se les había efectuado una colonoscopia y al 53.1% una endoscopia digestiva alta y estos estudios se realizaron a causa de la presencia de síntomas, signos o alteraciones en los análisis de laboratorio. Al 36.7% de los pacientes se les había realizado un centellograma óseo y al 16.3% una TAC o una resonancia magnética nuclear de cerebro. Asimismo, al 2% de los pacientes se les había realizado una ecografía de tiroides, y a otro 2% una evaluación endoscópica de la nariz, oído y garganta, al 10% una rectoscopia, al 8% una coloscopia, al 4% una laparoscopia y al 10.2% una laparotomía exploradora. Los marcadores tumorales evaluados con mayor frecuencia fueron el CA 19-9, el CA 125, el CA 15-3 y el CEA y el 70% de los pacientes presentaba elevación de por lo menos uno de ellos. Los autores aclaran que el estudio de los marcadores tumorales se solicitaba al momento del diagnóstico y no con el criterio para evaluar la respuesta al tratamiento y no con el objetivo de determinar el origen de la neoplasia.

El 96% de los participantes recibió quimioterapia. Los autores explican que la elevada tasa de tratamiento se debió a que sólo los pacientes en condiciones adecuadas para recibir quimioterapia se incluyeron en la base de datos del HeCOG. A dos sujetos se les realizó tratamiento quirúrgico de las MH y el 8.2% recibió radioterapia. Dieciséis pacientes recibieron tratamiento con fármacos de segunda línea luego del fracaso de la primera quimioterapia y solamente dos, un tercer tratamiento.

El 68% de los pacientes recibieron un esquema de primera línea que contenía oxaliplatino; los demás esquemas utilizados no contenían sales de platino.

El 74% de los participantes no respondió al primer tratamiento mientras que en el 12% se observó la remisión parcial o completa de la enfermedad.

En el 30% de los pacientes se logró la remisión completa o parcial o la estabilización de la enfermedad en algún momento, pero en el 56% de los casos se observó la progresión durante el tratamiento o luego de su finalización.

La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 4 meses y la de supervivencia global de 10 meses. El 35% de los sujetos vivió más de un año luego del diagnóstico.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento fueron la anemia, la neutropenia, el deterioro del estado general y los síntomas gastrointestinales.

En el análisis unifactorial, el buen estado general y la concentración plasmática de CEA normal se asociaron significativamente con un menor riesgo de muerte. La ausencia de metástasis extrahepáticas también se relacionó con una supervivencia más prolongada. En el análisis multifactorial, la edad menor de 55 y la ausencia de compromiso extrahepático se asociaron con un mejor pronóstico. No se identificaron parámetros de laboratorio, clínicos o histológicos que permitieran predecir la respuesta al tratamiento.

Revisión de la literatura

Para esta revisión los autores realizaron la búsqueda en la base de datos Pubmed. Encontraron cuatro series de casos en las que se analizaban pacientes con CPD y MH.

En la primera se describían 91 pacientes con estas características. El 31% presentaba sólo compromiso hepático, el 78% eran adenocarcinomas bien o moderadamente

diferenciados, y la mediana de supervivencia fue de 4 a 5 meses, sin observarse diferencias entre los que tenían únicamente MH y los que presentaban compromiso de otros órganos. Asimismo, no se encontraron variables clínicas o histológicas que permitieran establecer el pronóstico. Si bien en ese estudio el 80% de los pacientes recibió quimioterapia, que se asoció con una mejor evolución que la que presentaron los sujetos que no recibieron ese tratamiento (medianas de supervivencia de 9 meses y 3.5 meses, respectivamente), los autores afirman que esto se debería a que los enfermos seleccionados para recibir quimioterapia suelen encontrarse en mejores condiciones generales. Los esquemas de quimioterapia fueron diversos e incluían 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca y antraciclinas y la respuesta a un esquema de segunda línea luego de la progresión de la enfermedad resultó escasa.

En 1998 se publicó una serie de 365 casos de pacientes con MH de CPD, el 38% de los cuales tenían sólo compromiso hepático. En el 61% de los casos, el diagnóstico fue adenocarcinoma. El *hazard ratio* de muerte fue de 1.75 (IC 95% = 1.52-2.03, $p > 0.0001$) y la mediana de supervivencia de 7.2 meses. Se observó que la histología, la edad y el número de órganos comprometidos eran factores pronósticos independientes de mortalidad, mientras que el diagnóstico histológico de tumores neuroendocrinos se asociaba con una mayor supervivencia. El 75% de los pacientes menores de 60 años recibieron quimioterapia, mientras que sólo el 46% de los mayores recibieron ese tratamiento, y debido a que los primeros se encontraban en un mejor estado general presentaron una tasa de mortalidad menor. Este tratamiento fue más efectivo en los que tenían diagnóstico de adenocarcinoma.

En otra serie de casos se observó que en 88 pacientes con CPD y MH, la mayoría hombres, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 64.5 años y el 80% tenía diagnóstico de adenocarcinoma. En el 11% de los sujetos con adenocarcinoma se detectó el tumor primario. No se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia entre los pacientes que recibieron tratamiento –quimioterapia, radioterapia o cirugía– y los que no fueron tratados. Los autores no hallaron relación de la edad, el tratamiento, la identificación del tumor primario y el sexo con la supervivencia.

Finalmente, en la última serie de casos publicada en 2005, el 57.6% de los pacientes con CPD y MH tenían diagnóstico histológico de adenocarcinoma, el 27.11% presentaban sólo compromiso hepático, mientras que el 72.88 mostraban además metástasis en otros sitios, de los cuales el pulmón, los huesos y los ganglios linfáticos eran los comprometidos con mayor frecuencia. Alrededor del 90% de los pacientes recibió quimioterapia, la mayoría con un esquema que incluía sales de platino. La respuesta al primer tratamiento fue del 19.4% entre los que recibían esquemas con platino y del 20% entre los tratados con esquemas que no lo contenían. La mediana de supervivencia de todos los enfermos fue de 6.6 meses y la de los que habían recibido quimioterapia, de 7 meses. No se encontró relación entre el esquema de quimioterapia utilizado y la supervivencia. El estado general, la presencia de MH, el aumento de los niveles del CA 19-9, de la fosfatasa alcalina y de la láctica dehidrogenasa (LDH) al momento del diagnóstico se asociaron con un peor pronóstico mientras que el diagnóstico de tumor neuroendocrino y el tratamiento se relacionaron con el aumento de la supervivencia. En el análisis multifactorial, el estado general y el incremento de la concentración de LDH se asociaron con una mayor tasa de mortalidad (*odds ratio* 2.4).

Discusión

El CPD con MH es una neoplasia de mal pronóstico que se presenta con mayor frecuencia en los hombres. Se suele diagnosticar en pacientes de entre 61 y 65 años.

Los tumores primarios diagnosticados con mayor frecuencia en los sujetos que se presentan con MH de CPD son los de origen pulmonar, pancreático y colorrectal. Los estudios que se deben realizar en los pacientes con CPD para la identificación del tumor primario son un interrogatorio y examen físico minuciosos, una TAC de tórax, abdomen y pelvis y un estudio histológico con técnicas de inmunohistoquímica, microscopía electrónica y estudios moleculares. Otros, como las endoscopias del tubo digestivo, bronquios y la rinolaringoscopia, así como la mamografía, otros estudios por imágenes y el PET se deben reservar sólo para los pacientes con signos, síntomas o alteraciones de análisis de laboratorio sugestivas, ya que la identificación del tumor primario es útil solo en los pacientes en los que se sospecha que los tumores tienen mejor pronóstico. Entre el 70% y el 80% de los sujetos con CPD y MH tienen mal pronóstico y, por lo tanto, no se justifica realizar estudios tan exhaustivos. En función de los análisis retrospectivos, se postula que el pronóstico adverso de los sujetos con CPD respecto de los que se presentan con MH de un tumor primario conocido se debería a características propias del tumor. De hecho, los esquemas de quimioterapia que son eficaces para el tratamiento de los pacientes con tumores gastrointestinales o pulmonares con MH no son útiles en aquellos con CPD y MH. Sin embargo, los autores aclaran que la importancia del diagnóstico de la neoplasia primaria en pacientes con CPD de mal pronóstico podría cambiar con el advenimiento de tratamientos más eficaces para los tumores primarios, como el cetuximab, bevacizumab y los inhibidores de la tirosina quinasa.

En todas las series se describe que los sitios afectados con mayor frecuencia, además del hígado, son los pulmones, ganglios linfáticos y los huesos. Además, los adenocarcinomas son los CPD más frecuentes, seguidos por los carcinomas indiferenciados, los tumores neuroendocrinos y los carcinomas escamosos. Los tumores neuroendocrinos en la mayoría de las series se asocian con un mejor pronóstico y esto se debería a que estas neoplasias tienen un comportamiento diferente de los otros tipos de tumores, más similar al de los tumores primarios de este origen.

Los factores que permitirían determinar el pronóstico de los pacientes son la edad, el estado general, el número de órganos comprometidos y el nivel de LDH. Aún se desconoce el mecanismo por el cual estas variables influyen en la evolución de los pacientes, pero estaría relacionado con la masa tumoral, la biología del cáncer y del individuo, el metabolismo de los fármacos y la llegada de las drogas al tumor.

Los autores resaltan que, a diferencia de lo que declaran algunos investigadores, en las series analizadas solamente alrededor del 20% de los pacientes respondieron a la quimioterapia.

La mediana de supervivencia en los diferentes estudios fue de 1.7 a 10 meses y de 8 a 9 meses en la serie publicada por los autores, aunque se debe considerar que los pacientes incluidos en la base de datos HeCOG presentaban un estado general que les permitía recibir quimioterapia.

Los autores destacan que, si bien en este estudio se confirma el mal pronóstico de los pacientes con CPD y MH, existe una subpoblación de sujetos con tumores con una mejor evolución y que es fundamental su identificación. Concluyen que son necesarios estudios que permitan una mejor comprensión de la biología molecular de los CPD para poder efectuar una más adecuada selección de los tratamientos y así mejorar el pronóstico de los pacientes.

4 - Pemetrexed en el Tratamiento de Primera Línea del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Esteban E, Casillas M, Cassinello A

Hospital de Asturias, Oviedo; Lilly SA, Madrid, España

[Pemetrexed in First-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer]

Cancer Treatment Reviews Mar 2009

El pemetrexed es un agente valioso en el cáncer de pulmón de células no pequeñas tanto en combinación con cisplatino como terapia de primera línea como en monoterapia para el tratamiento de segunda línea.

El cáncer de pulmón es uno de los tumores más frecuentes en todo el mundo y el tipo de células no pequeñas representa aproximadamente del 80% al 87% en los EE.UU. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) se detecta en el 65% a 75% de los casos en estadios localmente avanzados (estadio III) o como enfermedad metastásica (estadio IV) y, a menudo, la única opción terapéutica son los tratamientos paliativos. La combinación de gemcitabina y cisplatino fue aprobada en diversos países como la terapia estándar de primera línea para el tratamiento de los estadios avanzados IIIB y IV del CPCNP.

El pemetrexed disódico es un antifolato. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de 3 enzimas clave en la vía metabólica del folato, la timidilato sintasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), lo que produce la depleción del folato reducido y, en última instancia, la alteración en la síntesis de las purinas y pirimidinas. Una vez dentro de las células, el pemetrexed es sustrato de la folilpoliglutamato sintetasa que produce derivados poliglutamato intracelulares que son inhibidores más potentes de las enzimas mencionadas. Los metabolitos poliglutamato del pemetrexed permanecen dentro de la célula por períodos más prolongados que el compuesto madre, con efectos citotóxicos más persistentes. Los estudios preclínicos en seres humanos y los modelos tumorales murinos demostraron un amplio espectro de actividad tumoral del pemetrexed, inclusive contra el CPCNP.

En esta reseña se analizó brevemente la farmacocinética y farmacodinamia del pemetrexed, las indicaciones y los estudios que avalan su indicación en el CPCNP.

Farmacocinética y farmacodinamia del pemetrexed

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima del pemetrexed luego de una dosis intravenosa de 500 mg/m² en combinación con carboplatino es de 0.15-0.33 hora (mediana 0.18 hora). Las concentraciones plasmáticas máximas promedio del pemetrexed en combinación con carboplatino o cisplatino fueron de 116 µg/ml y 72.2 µg/ml y las áreas bajo la curva concentración plasmática-tiempo correspondientes resultaron de 174 y 122 µg h/ml. La farmacocinética del pemetrexed fue lineal en una amplia gama de dosis (50-700 mg/m²). El volumen de distribución de la droga en el estado de equilibrio fue de 14.1 l en combinación con carboplatino y de 19.1 l combinado con cisplatino. La unión a proteínas es de aproximadamente el 80%. La excreción se realiza principalmente por orina y del 70% al 90% se elimina sin cambios dentro de las 24 horas de administración. La vida media de eliminación es de 3.5 horas en personas con función renal normal, pero aumenta a medida que la función renal empeora y se necesitan ajustes con una depuración de creatinina superior a 45 ml/min.

Hay pruebas que avalan la suplementación con ácido fólico (350-1 000 µg vía oral por 5 días antes del tratamiento y

diariamente a lo largo de la terapia) y vitamina B₁₂ (1 000 µg intramuscularmente antes de la primera dosis de la droga y cada 9 semanas durante el tratamiento) para disminuir la toxicidad primaria del pemetrexed (hematológica, cutánea y gastrointestinal) y mejorar su índice terapéutico.

Indicaciones terapéuticas aprobadas

El pemetrexed fue aprobado en 2004 como terapia de segunda línea en los pacientes con CPCNP avanzado con quimioterapia previa, según los datos de un estudio aleatorizado, de tipo abierto de fase III que comparó pemetrexed con docetaxel, sin diferencias en las tasas de respuesta global entre ambas drogas, pero con menor toxicidad para el pemetrexed. También, fue aprobado para el mesotelioma pleural maligno en base a un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado y a simple ciego de fase III que comparó el cisplatino solo y el cisplatino más pemetrexed y demostró los beneficios de la combinación en la tasa de respuesta global y la supervivencia global. Recientemente, el pemetrexed fue aprobado en combinación con el cisplatino como tratamiento de primera línea para los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico. A continuación se describen los estudios que avalan esta indicación. Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed/Medline entre 1998 y 2008, en las referencias bibliográficas y en los resúmenes de los congresos más importantes sobre cáncer de pulmón.

Ensayos de fase II

El pemetrexed fue evaluado como monoterapia o en combinación con otros agentes como primera línea del tratamiento del CPCNP. En el ensayo más reciente realizado luego de la implementación de la suplementación con ácido fólico y vitamina B₁₂, el pemetrexed como monoterapia o en tratamiento secuencial pemetrexed/gemcitabina mostró una actividad moderada y fue bien tolerado en el CPCNP avanzado en ancianos o pacientes que no eran candidatos a la terapia combinada basada en platino.

Se realizaron diversos ensayos de fase II que evaluaron la combinación de pemetrexed con cisplatino en pacientes sin tratamientos previos con CPCNP en estadios IIIB o IV, con resultados promisorios en cuanto a la supervivencia, pero con tasas elevadas de toxicidad hematológica debido a que se llevaron a cabo antes de implementarse la suplementación con ácido fólico y vitamina B₁₂. En los estudios realizados luego de la implementación se documentó en general que la eficacia y el perfil de seguridad del pemetrexed combinado con carboplatino u oxaliplatino fue similar y comparable favorablemente con otros nuevos agentes.

Ensayos de fase III con pemetrexed combinado con platino

Un estudio aleatorizado, de tipo abierto, de fase III, recientemente publicado, fue la base para la aprobación de la combinación de pemetrexed con cisplatino como terapia de primera línea en el CPCNP. Este ensayo comparó la combinación de pemetrexed y cisplatino con gemcitabina más cisplatino en pacientes con diagnóstico histológico y citológico de CPCNP en estadios IIIB o IV, sin tratamientos quimioterápicos previos. No se demostraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global entre ambos grupos (10.3 meses). Si bien ambos regímenes fueron bien tolerados, el perfil de efectos adversos hematológicos y no hematológicos fue significativamente más favorable con pemetrexed más cisplatino, con excepción de las náuseas;



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

aunque la frecuencia de vómitos fue similar en ambos grupos. Cuando se analizó la eficacia según los subtipos histológicos, la combinación de pemetrexed más cisplatino, en comparación con gemcitabina más cisplatino, mostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global de los adenocarcinomas (12.6 contra 10.9 meses) y para el carcinoma de células grandes (10.4 contra 6.7 meses). Para el carcinoma de células escamosas, la combinación gemcitabina/cisplatino mostró una supervivencia global superior (10.8 contra 9.4 meses).

En un estudio multicéntrico, a doble ciego, de fase III que comparó pemetrexed con placebo en pacientes con CPCNP en estadios IIIB y IV, sin progresión luego de 4 ciclos de inducción con quimioterapia basada en platino, se concluyó que la terapia de mantenimiento posinducción con pemetrexed fue bien tolerada y superior en cuanto a la supervivencia libre de progresión con respecto al placebo.

Los resultados de los estudios de fase III y los análisis retrospectivos mostraron una eficacia superior en cuanto a la supervivencia en pacientes con CPCNP con tipos histológicos diferentes del carcinoma de células escamosas.

Combinación del pemetrexed con otros agentes

El pemetrexed fue evaluado en combinación con gemcitabina y la mayoría de los informes indican una actividad sinérgica entre ambos agentes, aunque parece depender del esquema y el tipo histológico. En un metanálisis reciente sobre pemetrexed más gemcitabina como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP avanzado, se concluyó que la combinación fue eficaz y bien tolerada; con una baja tasa de aparición de alopecia y trombocitopenia de grado 4.

El pemetrexed también se estudió en combinación con vinorelbina en un ensayo de fase I/II.

Conclusión

El pemetrexed demostró actividad contra el CPCNP tanto como monoterapia en tratamientos de primera y segunda línea, como en combinación con otros agentes (especialmente platino). La toxicidad primaria del pemetrexed consiste en supresión de la médula ósea, trastornos cutáneos y síntomas gastrointestinales, que disminuyeron sustancialmente en frecuencia y gravedad luego de la implementación de la suplementación con ácido fólico y vitamina B₁₂. Después de los resultados promisorios de los estudios de fase II, los hallazgos en un ensayo de fase III reciente demostraron que la combinación de pemetrexed y cisplatino en el CPCNP avanzado como terapia de primera línea tuvo una eficacia similar (mediana de la supervivencia 10.3 meses), pero mejor tolerabilidad en comparación con la terapia estándar con gemcitabina y cisplatino. Destacan los autores, que la supervivencia global para el adenocarcinoma con la combinación de pemetrexed y cisplatino es la más alta obtenida para este tipo de tumor, con un perfil de toxicidad favorable. El diagnóstico histológico debe tenerse en cuenta cuando se selecciona la mejor opción terapéutica para los pacientes. Los resultados de los estudios de fase III y los metanálisis demostraron una mayor eficacia del pemetrexed en cuanto a la supervivencia en los CPCNP del tipo adenocarcinomas y carcinoma de células grandes frente al tipo de células escamosas, que puede explicarse por la hipótesis de los diferentes niveles de expresión de la TS según la histología. Al respecto, los carcinomas de células escamosas y los de alto grado tienen niveles de expresión más altos de la TS y se ha sugerido que la sobreexpresión de la enzima se correlaciona con una menor sensibilidad al pemetrexed.

En conclusión, el pemetrexed es un agente valioso en el tratamiento de los pacientes con CPCNP de tipos histológicos diferentes del carcinoma de células escamosas, tanto en

combinación con cisplatino como terapia de primera línea y en monoterapia para el tratamiento de segunda línea, con actividad promisorio también en la fase de mantenimiento. Las diferencias en la eficacia en cuanto al tipo histológico indican que los tratamientos deben ser individualizados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/103898

5 - Tratamiento de Mantenimiento con Rituximab en los Pacientes con Linfoma Folicular: Revisión Sistemática y Metanálisis de Estudios Aleatorizados

Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O y colaboradores

Rabin Medical Center, Petah-Tikva, Israel

[Rituximab Maintenance for the Treatment of Patients with Follicular Lymphoma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials]

Journal of the National Cancer Institute 101(4):248-255, Feb 2009

La terapia de mantenimiento con rituximab puede prolongar el período libre de progresión y el intervalo de remisión completa de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.

El linfoma folicular se caracteriza por su lento crecimiento y su alto índice de respuesta inicial al tratamiento; sin embargo, las personas afectadas suelen presentar recidivas y progresión de la enfermedad. En la mayoría de los casos, los pacientes presentan enfermedad avanzada (estadios III o IV) al momento del diagnóstico, por lo que no puede lograrse la curación con las terapias convencionales. Es por eso que se requieren nuevas terapias en forma urgente.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la molécula CD20, la cual se expresa en la superficie de todas las células B maduras. Tanto en los pacientes con diagnóstico reciente de linfoma como en aquellos que presentan recidiva de la enfermedad, la administración de rituximab por vía intravenosa, combinada con quimioterapia, incrementa la supervivencia global (SG), al compararse con el uso de quimioterapia sola. Aún no se ha logrado determinar el valor del rituximab como terapia de mantenimiento en los sujetos que responden al tratamiento de inducción. Sobre la base de los resultados obtenidos en estudios de fase 2 se informó que el rituximab puede mejorar los índices de respuesta. Diversos ensayos clínicos demostraron que el tratamiento de mantenimiento con este agente puede prolongar el intervalo libre de progresión y el período de remisión completa; sin embargo, no hay información concluyente acerca de la mejoría de la SG. Por lo tanto, las normas terapéuticas actuales no recomiendan el uso de este tipo de terapia en los pacientes con linfoma folicular.

En la actualidad no existen muchos datos de estudios clínicos aleatorizados que respalden el uso del rituximab como terapia de mantenimiento en sujetos con linfoma folicular que responden al tratamiento de inducción. En el presente trabajo se realizó una revisión sistemática de la literatura y un metanálisis de todos los ensayos clínicos aleatorizados a fin de evaluar los efectos de la terapia de mantenimiento con rituximab sobre la SG.

Métodos

Se realizó una búsqueda de todos los estudios controlados publicados en Cochrane, PubMed, EMBASE, LILACS, la base de datos de estudios clínicos de neoplasias hematológicas y

las recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting* y de la *European Hematology Association*. También se tuvieron en cuenta algunos trabajos que aún no se habían publicado.

Fueron incluidos todos los estudios controlados y aleatorizados que comparaban la terapia de mantenimiento con rituximab, con la observación o con el tratamiento de las recaídas, en aquellos sujetos con linfoma folicular de células B, confirmado por la evaluación histológica.

La extracción de datos y el análisis de la calidad estuvieron a cargo de dos revisores que trabajaron en forma independiente. Para obtener los datos se tuvieron en cuenta las definiciones de los casos, las características de los pacientes y los resultados de los estudios incluidos. Se contactó a los autores e investigadores de cada estudio a fin de obtener más información. Se evaluaron las asignaciones ocultas, la generación de la secuencia de asignaciones y el cegamiento, los cuales se clasificaron como adecuados, poco claros o inadecuados. También se recolectaron los datos de las exclusiones posteriores a la aleatorización.

La SG representó el principal criterio de valoración. Los criterios de valoración secundarios fueron el intervalo libre de eventos, el período libre de progresión, y los eventos adversos (EA).

Se calcularon las varianzas y los *hazard ratios* (HR) para el tiempo transcurrido hasta el evento. Un $HR < 1.0$ favorecía la terapia de mantenimiento con rituximab. Se utilizó el método de Mantel-Haenszel para calcular los intervalos de confianza del 95% (IC) y los riesgos relativos (RR) de los datos dicotómicos. El análisis de sensibilidad se realizó por medio de un modelo de efectos aleatorios. Se evaluó la heterogeneidad de los resultados con la prueba de chi cuadrado y el índice de inconsistencia I^2 . Los valores de p menores de 0.1 y I^2 superiores al 50% se consideraron como estadísticamente significativos.

Con el objeto de analizar las posibles fuentes de heterogeneidad, los investigadores llevaron a cabo una estratificación según el tipo de terapia de inducción utilizada (quimioterapia, rituximab, quimioterapia + rituximab), el régimen de rituximab (una infusión cada 2 meses; 4 infusiones semanales cada 6 meses), asignación oculta, cegamiento, y tamaño de los estudios. El sesgo de publicación fue determinado con gráficos en embudo para la SG.

Resultados

En la búsqueda bibliográfica se encontraron 265 estudios, de los cuales 27 se consideraron significativos. Sólo 5 de los trabajos, llevados a cabo entre 1998 y 2004, reunían los criterios de inclusión.

Los participantes de todos los estudios tenían diagnóstico de linfoma de escasa malignidad. Para la inclusión en los trabajos originales se requirió que los pacientes presentaran enfermedad estable o remisión parcial posterior a la terapia de inducción. El 67% de los sujetos presentaron recaídas o enfermedad refractaria. En uno de los estudios participaron tanto individuos con recaída de la enfermedad como también pacientes que no habían recibido quimioterapia. Otra investigación sólo incluyó enfermos sin tratamiento. Algunos de los criterios de exclusión de los estudios originales fueron: la presencia de infección activa o de enfermedad sintomática del sistema nervioso central, y antecedentes de afecciones graves. La mediana de seguimiento fue de 26 a 41 meses. Se encontró un porcentaje de sujetos con linfoma folicular en estadio III o IV que varió entre el 85% y el 100%.

En tres estudios, los investigadores aleatorizaron a los sujetos a un tipo de terapia de inducción, luego de lo cual llevaron a cabo una segunda asignación aleatoria para recibir terapia de mantenimiento o formar parte del grupo de observación.

Todos los participantes de los otros dos estudios, recibieron el mismo tratamiento de inducción y fueron posteriormente

aleatorizados a los grupos de terapia de mantenimiento o de observación.

Las opciones de terapia de inducción eran: quimioterapia sola, quimioterapia con rituximab o sin éste, y rituximab solo. La dosis de rituximab utilizada en todos los estudios fue de 375 mg/m²/d. Los regímenes terapéuticos variaron entre los distintos estudios. En tres de ellos se administró el rituximab en forma semanal por 4 semanas consecutivas cada 6 meses; mientras que en los otros dos, se suministró una infusión única de la droga cada 2 a 3 meses. El tratamiento podía llegar a durar entre 8 meses y 2 años.

La asignación oculta fue considerada como adecuada en 3 estudios, mientras que no se informó en los otros 2. Ninguno de los trabajos utilizó cegamiento. En dos de las investigaciones se realizó un análisis por intención de tratar. Se observó un índice de abandono del tratamiento inferior al 10% en 4 estudios.

Los 5 estudios cumplían los requisitos necesarios para ser incluidos en el metanálisis de SG. Se observó que los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con rituximab tenían una SG significativamente mayor que la de los controles (HR de muerte = 0.60, IC = 0.45 a 0.79). No hubo una heterogeneidad estadísticamente significativa con respecto a la SG.

Se evaluó la SG en cada estudio. Las variables que se tuvieron en cuenta para dicho análisis fueron: tipo de rama control (observación vs. tratamiento al momento de la progresión), régimen de mantenimiento, tratamiento previo, y terapia de inducción con rituximab. Se observó que el tipo de régimen de mantenimiento con rituximab no influyó sobre la SG.

Los sujetos con linfoma folicular refractario o con recaída de la enfermedad, que habían recibido terapia de mantenimiento con rituximab, presentaron beneficios claros sobre la supervivencia, al compararlos con los del grupo de observación (HR de muerte = 0.58, IC = 0.42 a 0.79; cuatro estudios). No se observaron beneficios estadísticamente significativos en los sujetos que no habían recibido tratamiento previo.

Dos estudios incluyeron individuos que habían recibido terapia de inducción con rituximab solo. Uno de los trabajos, en el que participaron sujetos con baja carga tumoral, comparó el rituximab como tratamiento de mantenimiento con la misma droga como terapia durante la progresión de la enfermedad. No hubo beneficios estadísticamente significativos con la terapia de mantenimiento con rituximab de acuerdo al metanálisis de estos estudios.

La calidad de la asignación oculta no influyó sobre los resultados. Todos los estudios de calidad adecuada demostraron los beneficios del tratamiento de mantenimiento con rituximab.

La mayoría de los pacientes presentaban linfoma folicular en estadio III o IV, enfermedad refractaria o recaída.

Los HR de los intervalos libres de progresión y de eventos fueron de 0.53 y 0.46, respectivamente. No se informaron los índices de conversión del Bcl-2 (factor pronóstico del linfoma folicular), ni los efectos de la terapia de mantenimiento con rituximab de los estudios incluidos.

De acuerdo con lo informado por 3 estudios, el índice de EA de grado 3 o 4 fue mayor en los sujetos que recibieron terapia de mantenimiento con rituximab que en el grupo control (RR = 1.52, IC = 1.00 a 2.3). Las infecciones fueron también más frecuentes en los sujetos del grupo rituximab. En uno de los estudios, se comunicó la presentación de infecciones del tracto respiratorio superior y la necesidad de hospitalización en todos los casos de EA de grado 3 o 4. Sólo en una de las investigaciones se informó el índice de EA que requirió interrupción de la terapia, el cual fue mayor en los individuos que recibían el tratamiento de mantenimiento con rituximab.

Discusión

El presente metanálisis es el primero en demostrar la eficacia de la terapia de mantenimiento con rituximab sobre la SG y el control de la enfermedad en aquellos pacientes con linfoma folicular refractario o recidivante que respondieron al tratamiento de inducción. Estos beneficios sobre la SG resultaron ser estadísticamente significativos, independientemente de los mayores índices de EA observados.

La terapia de mantenimiento con rituximab presenta algunas desventajas. Dado que esta droga puede ocasionar inmunosupresión por medio de diversos mecanismos, las infecciones fueron los EA más frecuentes. Además, se debe tener en cuenta su elevado costo.

Una de las limitaciones de este metanálisis fue que 3 de los estudios incluidos terminaron antes de lo previsto, por lo que los efectos del tratamiento pueden haber sido sobrestimados.

De acuerdo con los resultados de este análisis, la terapia de mantenimiento con rituximab durante al menos 2 años, independientemente del régimen utilizado, debe agregarse al tratamiento estándar de los pacientes con linfoma folicular refractario o recidivante luego del éxito de la terapia de inducción.

Los autores reconocen que aún quedan diversas cuestiones por aclarar con respecto a los efectos de la terapia de mantenimiento con rituximab, por lo que se requiere la realización de nuevos estudios controlados aleatorizados como también de observación.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103914

6 - Revisión Sistemática y Metanálisis de Estudios Aleatorizados sobre la Terapia Hormonal Neoadyuvante para el Carcinoma Prostático Localizado y Localmente Avanzado

Shelley M, Kumar S, Mason M y colaboradores

Velindre NHS Trust, Cardiff, Reino Unido

[A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials of Neo-Adjuvant Hormone Therapy for Localised and Locally Advanced Prostate Carcinoma]

Cancer Treatment Reviews 35(1):9-17, Feb 2009

El tratamiento hormonal neoadyuvante se asocia con beneficios significativos en los pacientes tratados primariamente con radioterapia, aunque son pocas sus ventajas antes de la prostatectomía.

El tratamiento neoadyuvante (TN) para el cáncer de próstata (CP) consiste en la administración de hormonas antes de la terapia primaria con el objetivo de disminuir la masa tumoral. El crecimiento del CP puede inhibirse con la supresión androgénica, por lo cual el fundamento del TN hormonal previo a la prostatectomía radical es la reducción del tamaño del tumor para mejorar las probabilidades de curación quirúrgica. El TN se utiliza también para disminuir la masa tumoral antes de la radioterapia radical para optimizar la dosis de radiación y reducir la exposición de los tejidos adyacentes.

Pese a que el TN hormonal reduce el estadio clínico e histopatológico en los pacientes en los que se efectúa una prostatectomía, no se han demostrado beneficios en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Por otra parte, el TN hormonal se asocia con una menor tasa de fracaso local y de progresión de la enfermedad en los sujetos sometidos a radioterapia, así como con una mejoría de la SLE, particularmente en aquellos

individuos con un puntaje de Gleason bajo.

Por lo tanto, a pesar de que se dispone de numerosas publicaciones relacionadas con el TN hormonal, no se conoce con certeza su impacto clínico definitivo en el CP en su fase inicial. En este contexto, los autores se propusieron la revisión sistemática y el metanálisis de los estudios aleatorizados relacionados con la eficacia del TN en el CP localizado o localmente avanzado.

Métodos

Los investigadores efectuaron una búsqueda en Medline de aquellos ensayos publicados entre 1966 y octubre de 2007 con diseño aleatorizado sobre la administración de TN hormonal antes de la prostatectomía o de la radioterapia en pacientes con CP localizado o localmente avanzado. Asimismo, llevaron a cabo búsquedas en bases de datos como Embase, Cochrane Library, Science Citation Index y LILACS, entre otras. Del mismo modo, se investigaron los contenidos de *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* en el mismo período.

Los artículos fueron valorados de manera independiente por distintos revisores y se analizó la calidad metodológica de los trabajos de acuerdo con las normativas propuestas por el *Cochrane Collaboration Handbook*. Se comparó la combinación de TN hormonal con la terapia primaria, por un lado, con el tratamiento primario aislado o asociado con placebo, por el otro. Los datos reunidos se evaluaron con un modelo de metanálisis cuando resultó posible y se calcularon los riesgos relativos (RR) con un intervalo de confianza del 95%, con un protocolo por intención de tratar. Se estableció como significativo un valor de $p < 0.1$. En ausencia de heterogeneidad se prefirió un modelo de efectos fijos, mientras que en caso contrario se optó por un modelo de efectos aleatorios.

Resultados

De los 94 estudios identificados se consideraron relevantes un total de 14 trabajos aleatorizados, aunque sólo en 4 se describía la metodología empleada en la aleatorización. En 13 de los estudios se mencionaba la cantidad y los motivos para el abandono de tratamiento de los participantes, mientras que en ninguno se informaba que hubiese cegamiento.

En 10 de estos resúmenes se evaluó el uso de TN hormonal previo a la prostatectomía, con heterogeneidad relacionada tanto con el tipo de tratamiento utilizado como con la estadificación de la enfermedad. De este modo, en 3 trabajos se había empleado un solo fármaco, un antiandrógeno o un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH), aunque en los 7 artículos restantes se había utilizado un bloqueo androgénico combinado. En relación con la estadificación, se habían incluido sujetos con estadio tumoral T1 a T3, en asociación con compromiso ganglionar linfático o sin él y en ausencia de metástasis a distancia. Salvo en 2 estudios, no se habían establecido límites para el antígeno prostático específico (APE) o el grado tumoral.

En otro orden, la supervivencia global se había determinado en 3 de los 14 trabajos, sin observarse diferencias en los grupos de tratamiento incluso con períodos prolongados de seguimiento. En estas 3 publicaciones, el TN hormonal previo a la prostatectomía no se asoció con beneficios en la supervivencia cuando se lo comparó con la cirugía aislada (RR combinado = 1.00, $p = 0.95$). En coincidencia, en 2 de estos estudios tampoco se verificaron diferencias en la supervivencia específica para la enfermedad (RR = 1.00, $p = 0.77$).

Por otra parte, en 5 trabajos se analizó la SLE, definida de acuerdo con la progresión bioquímica (incremento del APE) o clínica (agrandamiento prostático o aparición de metástasis). En ninguno de los estudios evaluados se comprobaron diferencias de significación estadística en la SLE entre los distintos tratamientos y los controles. Los

autores señalan que en el trabajo con seguimiento más prolongado (7 años) no se observaron diferencias en la tasa de supervivencia de los pacientes sin progresión bioquímica ($p = 0.588$). En otro de estos ensayos, con una mediana de seguimiento de 5.75 años, tampoco se describen diferencias en la supervivencia libre de recaídas bioquímicas ($p = 0.73$).

En relación con las variables histopatológicas se señala que la tasa de márgenes quirúrgicos positivos fue significativamente inferior en los sujetos que recibieron TN hormonal en comparación con los que fueron tratados sólo con prostatectomía radical ($RR = 0.49$, $p < 0.00001$). Paralelamente, se observó una mejoría en los índices de limitación del tumor a la próstata ($RR = 1.63$, $p < 0.0001$) y en el compromiso ganglionar linfático ($RR = 0.66$, $p = 0.02$).

En cuanto a la duración del TN hormonal, los autores efectuaron el metanálisis de 3 estudios ($n = 805$) que compararon una terapia breve de 3 meses con un tratamiento prolongado de 6 a 8 meses. En ausencia de heterogeneidad, se demostró que la mayor duración del tratamiento se asociaba con la mejoría tanto de la tasa de márgenes quirúrgicos positivos ($RR = 0.63$, $p = 0.002$) como del índice de confinamiento del tumor a la próstata sin extensión a otros órganos ($RR = 1.14$, $p = 0.02$).

En 4 estudios ($n = 1\ 865$) se investigó el efecto del TN hormonal antes de la radioterapia externa en sujetos con CP localizado o localmente avanzado, con compromiso ganglionar o sin él. El promedio de la dosis de radiación fue de 65 a 70 Gy a lo largo de 6 a 7 semanas. Sólo en uno de estos trabajos se evaluó la supervivencia global, la cual no mejoró significativamente como consecuencia del TN hormonal en comparación con la radioterapia aislada durante un seguimiento de 8 años ($p = 0.10$). De todos modos, en el análisis de subgrupos se observaron beneficios en la supervivencia en los pacientes con una puntuación de Gleason entre 2 y 6 en relación con los sujetos con un puntaje entre 7 y 10 ($p = 0.015$).

Por otra parte, en las 2 investigaciones en las que se analizó la supervivencia específica relacionada con la enfermedad, el TN hormonal de 3 meses no se asoció con una mejoría significativa (*hazard ratio* [HR] = 0.91, $p = 0.91$), a diferencia del TN prolongado durante 6 meses (HR = 0.56, $p = 0.04$). Del mismo modo, la mortalidad específica vinculada con la enfermedad fue significativamente inferior entre quienes recibieron TN en comparación con los sujetos tratados sólo con radioterapia, tanto en el seguimiento a 8 años ($p = 0.05$) como a 10 años ($p = 0.01$).

Los investigadores señalan además que en 3 estudios ($n = 1\ 097$) se efectuó un análisis del componente bioquímico de la SLE. En la evaluación combinada con un modelo de efecto aleatorio se demostró que el TN hormonal se asociaba con una mejoría en la supervivencia ($RR = 1.59$, $p = 0.05$), aunque advierten la existencia de heterogeneidad entre los ensayos, lo que pudo influir en los resultados. En relación con el componente clínico de la SLE, en el análisis combinado de los 2 trabajos que estudiaron este aspecto ($n = 991$) se confirmaron los beneficios del TN hormonal en relación con el tratamiento radiante aislado ($p < 0.00001$). En otro orden, sólo en uno de los ensayos analizados se informó que el TN hormonal de 6 meses se asoció con un menor riesgo de mortalidad vinculada con el CP ($p = 0.04$).

Discusión

En función de los resultados de esta revisión, los autores consideran que no se observan beneficios de importancia clínica con el TN hormonal en la supervivencia global, en la relacionada específicamente con el CP o en la SLE en términos bioquímicos en los pacientes prostatectomizados. En cambio, en los sujetos tratados con radioterapia externa, el TN hormonal se asoció con una mejoría significativa en la SLE en términos clínicos, así como en la supervivencia global. Asimismo, el TN se relacionó con efectos favorables sobre la SLE en términos bioquímicos, si bien

durante la combinación de datos la heterogeneidad pudo influir en los resultados. Este aspecto resulta importante, debido entre otros factores a las diferencias en los esquemas de TN hormonal empleados en cada estudio, así como en su duración y en el momento de su utilización. Por otra parte, las concentraciones iniciales de APE variaban en los distintos ensayos, incluso con límites estrictos para los intervalos de valores en algunos casos.

En otro orden, los expertos señalan como una limitación del estudio la ausencia de análisis prospectivos de subgrupos en la mayor parte de los trabajos considerados. A tal fin, en este metanálisis se diseñaron subgrupos en base a datos individuales según las categorías de tratamiento (quirúrgico, radiante, TN hormonal), pese a que los revisores reconocen que el método es impreciso por la inclusión de sujetos de todos los grupos de riesgo.

Además, mencionan que la terapia hormonal, especialmente en el contexto de la radioterapia, parece una propuesta rentable. Según los datos obtenidos con modelos de simulación, en el protocolo 86-10 del *Radiation Therapy Oncology Group*, la asociación del TN hormonal con la radioterapia se relacionó con un aumento de la efectividad en función del costo con una probabilidad mayor del 80%.

De esta manera, los investigadores afirman que el TN hormonal se vincula con beneficios indudables cuando se lo asocia con radioterapia en los pacientes con CP localizado o localmente avanzado. Estas ventajas parecen relacionarse con una mejoría en la calidad de vida de los enfermos. No obstante, advierten que el uso de hormonas puede provocar con frecuencia efectos adversos agudos o a largo plazo, como síntomas vasomotores, disfunción eréctil, deterioro cognitivo y un mayor riesgo de osteoporosis. En consecuencia, se recomienda que la decisión de iniciar un TN hormonal debe ser individualizada para cada paciente y cada médico, en función de los beneficios potenciales, los efectos adversos y el costo.

Conclusiones

Los autores afirman que aún no se han definido algunos aspectos del TN hormonal, como la elección entre los esquemas combinados o la monoterapia con análogos de la LHRH, y la duración y la posología más apropiadas. Del mismo modo, todavía debe evaluarse la utilidad del TN hormonal en los enfermos tratados con braquiterapia o con radioterapia de intensidad modulada. Así, concluyen que se necesitan más estudios para profundizar los conceptos sobre la administración de hormonas en el marco del TN, así como la evaluación de sus efectos adversos, su impacto sobre la calidad de vida y el análisis de los costos.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103911

7 - Marcadores Oseos y su Valor Pronóstico en la Enfermedad Osea Metastásica: Datos Clínicos e Indicaciones Futuras

Coleman R, Brown J, Major P

Weston Park Hospital, Sheffield; University of Leeds, Leeds, Reino Unido; McMaster University, Ontario, Canadá

[Bone Markers and Their Prognostic Value in Metastatic Bone Disease: Clinical Evidence and Future Directions]

Cancer Treatment Reviews 34(7):629-639, Nov 2008

Las lesiones óseas son frecuentes en los sujetos con tumores sólidos y mieloma múltiple, y se asocian con alteraciones del metabolismo del hueso y con la aparición de complicaciones.

Alrededor del 40% de los pacientes con tumores sólidos presentan metástasis óseas, y esta cifra se incrementa a

aproximadamente el 70% en los casos de cáncer de mama y de próstata. Asimismo, la mayoría de los sujetos con mieloma múltiple (MM) presentan lesiones óseas. El compromiso óseo se asocia con la alteración del metabolismo del hueso y con un aumento del riesgo de fracturas y otras complicaciones.

Ante la ausencia de estudios que permitan detectar en forma temprana las alteraciones óseas secundarias a metástasis se ha analizado la utilidad de los marcadores del remodelamiento óseo como métodos indirectos de diagnóstico.

Mecanismos de remodelamiento óseo

El esqueleto está compuesto por dos tipos de hueso, el cortical, que se encuentra en los huesos largos y en la capa externa de todos los huesos del organismo y el hueso trabecular, que conforma el 20% de la masa ósea corporal y se encuentra en las vértebras, la pelvis y en los extremos de los huesos largos.

El remodelamiento óseo, proceso en el que se produce la resorción y la formación ósea, es mayor en el hueso trabecular. Este proceso, que se produciría en respuesta al estrés mecánico es llevado a cabo por los osteoblastos y los osteoclastos y regulado por factores de crecimiento locales y sistémicos. Los osteoclastos se forman a partir de células hematopoyéticas. El ligando receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL) induce la diferenciación y la proliferación de los osteoclastos e inhibe su apoptosis. A su vez, los factores de crecimiento que se liberan durante la resorción ósea estimulan la diferenciación de osteoblastos, que generarán hueso en las regiones donde se ha producido la resorción. Por otro lado, los osteoblastos liberan osteoprotegerina, que inhibe la diferenciación de los osteoclastos.

Estas enzimas, péptidos y otros compuestos que se liberan durante el remodelamiento óseo se utilizan como marcadores bioquímicos para evaluar el metabolismo del hueso. Algunos de estos productos se generan también en otros tejidos pero en los pacientes con metástasis óseas permiten detectar las alteraciones del metabolismo del hueso.

Marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo

Si bien existen diferentes estudios para la evaluación de los huesos, como la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), las radiografías, el centellograma y la histomorfometría, la mayoría tiene limitaciones, ya que en general son de utilidad para la detección de las lesiones y no tanto para el diagnóstico de alteraciones del metabolismo óseo.

Los marcadores bioquímicos serían más útiles para evaluar los procesos metabólicos del hueso, particularmente los indicadores de resorción ósea. Algunos, además, en los pacientes con cáncer, tienen valor pronóstico.

Los marcadores de formación ósea son sustancias segregadas por los osteoblastos o durante la síntesis del hueso. Son la fosfatasa alcalina específica del hueso (BALP), la osteocalcina y los propéptidos del colágeno tipo I.

Otros órganos como el intestino, la placenta y el hígado segregan fosfatasa alcalina por lo que la medición de la fosfatasa alcalina total no es un indicador específico de remodelamiento óseo y, por lo tanto, para su evaluación se debe medir la isoforma específica del hueso. Los osteoblastos segregan BALP durante el proceso de mineralización del hueso y su concentración aumenta en la enfermedad de Paget, la osteomalacia, el cáncer de hueso, la enfermedad celíaca, las enfermedades hepáticas y cuando existen metástasis óseas.

La osteocalcina es una proteína de la matriz extracelular del hueso producida por los osteoblastos, los odontoblastos y los condrocitos hipertróficos que se libera tanto durante la síntesis como la lisis del hueso y, por ende, es un marcador tanto de formación como de resorción. Se elimina por vía renal y su concentración aumenta cuando el nivel plasmático de lípidos está elevado. Con los métodos actuales no se pueden medir todas las isoformas existentes de esta proteína. La medición de

la concentración de osteocalcina en orina no permite detectar cambios agudos del metabolismo óseo.

Los propéptidos aminoterminales y carboxiterminales del colágeno tipo I se liberan durante el proceso de formación de este tipo de colágeno, que es el componente principal de la matriz ósea, y son indicadores de formación del hueso, aunque éste no es el único tejido en el cual se producen. La concentración plasmática del propéptido aminoterminal es más útil para la evaluación del metabolismo óseo que la del propéptido carboxiterminal y se ha demostrado que su aumento, junto con la elevación de la concentración del antígeno prostático específico (APE) en pacientes con cáncer de próstata es un predictor de la aparición de metástasis óseas. Además, se ha observado que este marcador sería un factor predictor de supervivencia en los pacientes con esta neoplasia.

Los marcadores de resorción ósea son la piridinolina, la desoxipiridinolina, los telopéptidos carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX) y aminoterminal del colágeno tipo I (NTX), el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I producido por metaloproteinasas, la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAcP) y la sialoproteína.

La piridinolina y la desoxipiridinolina se liberan durante la resorción ósea y se eliminan por vía renal. La excreción renal se relaciona con la tasa de resorción ósea, aunque como estas sustancias también se producen en otros tejidos blandos, particularmente la piridinolina, no son tan exactas para la evaluación del metabolismo del hueso. La concentración plasmática de ambos marcadores se eleva en los pacientes con metástasis óseas.

El CTX y el NTX también se liberan durante el proceso de resorción, se eliminan por la orina y son específicos del hueso. La concentración del NTX se puede medir tanto en sangre como en orina pero, en este último caso, el valor se debe ajustar a la dilución de la orina. El NTX sería un indicador más específico de patología ósea que el CTX. La precisión de la medición del CTX en orina, cuando la concentración es menor de 200 μ g/l es baja, por lo que resulta más útil su medición en plasma. Ambos marcadores serían útiles para la predicción de la aparición de metástasis óseas en los pacientes con cáncer de mama, próstata o pulmón y de lesiones líticas en pacientes con MM y, además, son útiles para evaluar la respuesta a los bisfosfonatos, la terapia hormonal y otros tratamientos.

El telopéptido carboxiterminal producido por metaloproteinasas es un marcador de la degradación del colágeno tipo I maduro y su elevación se correlaciona con el grado de resorción ósea. Se ha demostrado que su concentración se encuentra elevada en los pacientes con metástasis óseas osteolíticas y en los pacientes con artritis reumatoide pero no en las mujeres con osteoporosis o en las que reciben tratamiento con bisfosfonatos o con hormonas, y esto se debería a una menor sensibilidad del método para la detección de estas variaciones más fisiológicas.

Los osteoclastos activados segregan TRAcP tipo 5b y la medición de la concentración de esta enzima activa refleja su liberación reciente. Se mide con inmunoensayo y se ha demostrado que en pacientes con osteoporosis que reciben tratamiento hormonal, su concentración plasmática se relaciona con los cambios que se producen a nivel de otros marcadores bioquímicos y que su concentración tiene una relación inversa con la densidad mineral ósea. Además, sus niveles aumentan en los pacientes con metástasis óseas o lesiones líticas por MM. Algunos investigadores señalan que la TRAcP sería más un indicador del número de osteoclastos que de su actividad.

La sialoproteína ósea, secretada por los osteoclastos, induciría la formación de estas células e inhibiría su apoptosis. La concentración plasmática de esta proteína se mide con inmunoensayo y se encuentra elevada en los pacientes con cáncer de próstata, mama, colon y MM. En los sujetos con cáncer de

próstata y metástasis óseas sería un marcador de supervivencia.

El receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) y el RANKL son factores que estimulan la actividad de los osteoclastos. Existen dos isoformas del RANKL, una unida a la membrana celular y otra soluble. La osteoprotegerina es un receptor que fija al RANKL e inhibe la síntesis de osteoclastos. En un estudio se observó que las concentraciones plasmáticas de RANK, RANKL y osteoprotegerina, medidas por inmunoensayo, se encuentran elevadas en los pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama, próstata y pulmón respecto de los niveles medidos en voluntarios sanos, pero no se han encontrado diferencias en cuanto a su concentración entre los sujetos con cáncer de mama y pulmón sin metástasis óseas y los que presentaban metástasis. Asimismo, en los estudios en que se evaluó la concentración plasmática de estas proteínas en pacientes con enfermedades benignas del hueso, los resultados fueron contradictorios, por lo que aún se desconoce el valor de estos marcadores en estas enfermedades. En los sujetos con MM, en cambio, se ha demostrado el incremento de la concentración de RANKL y del cociente RANKL/osteoprotegerina en relación con la actividad de la enfermedad y éste último sería un marcador pronóstico independiente de supervivencia.

Consideraciones

La concentración de algunos marcadores de remodelamiento óseo presenta variaciones circadianas, de hasta un 20% en los de resorción, con un aumento luego de la medianoche y un descenso alrededor del mediodía. Además, en un estudio se observó que estas variaciones serían diferentes entre las mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas. Asimismo, algunos marcadores presentan variaciones estacionales. En la práctica diaria, estas variaciones se podrían reducir tomando las muestras en un horario específico.

El sexo, la edad y la función renal son otros determinantes que influyen sobre la concentración de los marcadores de remodelamiento óseo y se han observado variaciones también en relación con la presencia de osteoporosis y, en particular, cambios en los niveles del CTX en relación con la ingesta de glucosa, grasas y proteínas. Estos últimos se podrían reducir tomando las muestras en ayunas.

La medición de la concentración de los marcadores se realiza con radioinmunoensayo o enzimoimmunoensayo y existen coeficientes de variabilidad de hasta un 10% entre los distintos métodos.

Utilización clínica

Los pacientes con metástasis óseas presentan alteraciones del metabolismo del hueso que se asocian con un aumento de la incidencia de complicaciones. Si bien los marcadores de remodelamiento óseo podrían ser de utilidad para detectar estos trastornos, el aumento de su concentración en algunos pacientes sin metástasis óseas (en algunos casos, relacionado con los tratamientos instaurados, como en el de supresión de andrógenos) indujo a que actualmente no se utilicen para realizar el diagnóstico de dichas metástasis.

En estudios retrospectivos de ensayos clínicos realizados para evaluar el raloxifeno se ha demostrado la relación entre el aumento de la concentración de los marcadores de remodelamiento óseo y la disminución de la supervivencia de pacientes con tumores sólidos. El incremento de la concentración urinaria del NTX, medida al inicio de los estudios o durante el seguimiento en pacientes con cáncer de mama, próstata, MM u otros tumores se asoció con un aumento al doble del riesgo de progresión de la enfermedad y un riesgo dos o tres veces mayor de presentar complicaciones óseas en comparación con los que sujeto con concentraciones bajas de ese marcador. En los pacientes con cáncer de próstata, el aumento del NTX se asoció con un incremento en 4.6 veces del riesgo de muerte, mientras que en los sujetos con cáncer de

pulmón y otros tumores sólidos, el aumento de riesgo fue de 2.7 respecto de los pacientes con niveles bajos de NTX. En pacientes con cáncer de mama el incremento de la concentración de este marcador se asoció con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y reducción de la supervivencia. Además, en los sujetos con cáncer de mama, próstata o MM, el aumento del NTX se asoció con una mayor incidencia de complicaciones óseas y en los pacientes con tumores sólidos, con un riesgo 4 a 6 veces mayor de fallecer durante el estudio en comparación con los sujetos con valores de NTX bajos.

En otro estudio se observó que los pacientes con MM tratados con ibandronato que presentaban un descenso promedio del 50% en la concentración de CTX y de por lo menos el 30% en los niveles de osteocalcina tenían una menor incidencia de complicaciones. Asimismo, se observó que la concentración de la sialoproteína ósea se encuentra elevada en los pacientes con MM, que desciende en aquellos que responden a la quimioterapia, y que los sujetos que presentaban la elevación de este marcador tenían una supervivencia menor que los que mostraban concentraciones normales.

Aún no se ha determinado el valor de la medición de la osteoprotegerina en los pacientes con metástasis óseas, pero el cociente RANK/osteoprotegerina sería útil como marcador de pronóstico ya que se observó su aumento en pacientes con MM en relación con el compromiso óseo y su descenso ante la respuesta al tratamiento con talidomida y dexametasona.

La normalización de la concentración de los marcadores luego del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con metástasis óseas se relacionaría con el aumento de la supervivencia, la disminución de la incidencia de complicaciones óseas y de progresión de la enfermedad. Se ha observado que los sujetos en quienes se normaliza la concentración del NTX tendrían una supervivencia comparable a la de los que presentaron siempre valores normales del marcador y que el porcentaje de descenso de la concentración del NTX luego de 3 meses de tratamiento se relacionaría con la reducción del riesgo de muerte. Además la concentración urinaria de NTX se relacionaría con la progresión del compromiso óseo del cáncer pero no con la progresión en otros órganos.

Variaciones de los marcadores durante el tratamiento

Se ha demostrado el descenso de los niveles de NTX y CTX en pacientes con MM que responden al tratamiento, y en los sujetos que presentaban recaída de la enfermedad se ha observado que el tratamiento con bortezomib y ácido zoledrónico se asociaba con la disminución de la resorción y el aumento de la formación del hueso y, por lo tanto, con el aumento de la concentración de BALP y de osteocalcina.

El tratamiento con bisfosfonatos causa la disminución de la concentración plasmática de los marcadores de remodelamiento, pero este único parámetro no permite determinar la eficacia del tratamiento y aún no se ha establecido la utilidad de cada uno de los diferentes marcadores bioquímicos en cuanto a la evaluación de los pacientes con diferentes tipos de cáncer.

Conclusión

Los autores destacan que aunque los marcadores de remodelamiento óseo permiten evaluar el metabolismo del hueso aún no hay información suficiente como para utilizarlos como factores pronósticos o de evolución en los pacientes con cáncer. Sin embargo, en función de los estudios publicados hasta el momento, el aumento de la concentración de NTX sería un factor de mal pronóstico en los sujetos con metástasis óseas de tumores sólidos y con lesiones por MM.

Novedades seleccionadas

8 - Los niveles de ADN permitirían detectar y estadificar el cáncer de mama

Nalini R, Silvia C, Uthappa S

Journal of Cancer Research and Therapeutics 4(2):57-59, Abr 2008

El cáncer de mama es responsable de aproximadamente la cuarta parte de todos los tumores malignos en la mujer y ocupa el segundo lugar, después del cáncer de cuello uterino, como causa de muerte por neoplasias.

Existen distintas modalidades de tratamiento. En el campo de la cirugía, la elección de una forma conservadora o de una más radical dependen de la agresividad del tumor.

La evaluación de la agresividad tumoral se realiza mediante diversos factores: el tamaño del tumor, su tipo y graduación histopatológica, su carácter multicéntrico, la ploidía de su ADN, el estado de los nódulos y la presencia de metástasis. Todos estos parámetros se encuentran disponibles sólo luego de la cirugía. La concentración de ácidos nucleicos en el plasma o el suero tiene importantes implicancias en el diagnóstico, pronóstico y el seguimiento de los tumores. En el cáncer de mama se ha observado la presencia de células tumorales en la circulación, incluso antes de que el tumor sea clínicamente detectable. Dado que existen resultados conflictivos sobre la correlación de niveles de ADN y tamaño y estadificación tumoral en el cáncer de mama, los investigadores evaluaron a 27 mujeres diagnosticadas con tumor maligno de mama –con diagnóstico histopatológico luego de la cirugía– y las compararon con 25 mujeres con tumores benignos confirmados de acuerdo con la evolución clínica y la biopsia por aspiración con aguja fina.

Los autores encontraron una mayor concentración media de ADN en plasma que resultó altamente significativa en el grupo de tumores malignos en comparación con los valores de las mujeres con tumores benignos. También observaron una correlación positiva entre los niveles de ADN en plasma y los estadios TNM, lo que sugiere que este marcador sigue muy de cerca la evolución clínica.

Mediante la prueba de Pearson comprobaron también que los niveles de ADN en sangre se correlacionaron de manera significativa con el tamaño y la estadificación del tumor.

Los investigadores consideraron la concentración de ADN de 40 mg/l como el nivel de corte. Con éste encontraron que el 36 % de las mujeres con tumores malignos presentaban un nivel de ADN en plasma que casi duplicaba el valor de corte. De acuerdo con los investigadores, la sensibilidad y especificidad de este marcador fue del 92.0% y el 88.9%, respectivamente, mientras que los valores predictivos positivos y negativos fueron 86.9 % y 93.1 %, respectivamente. Esto significa, afirman los expertos, que el 86.9% de las mujeres con niveles de ADN por encima de 40mg/l tiene posibilidades de tener un tumor maligno de mama y, a la inversa, el 93.1 % de aquellas con concentraciones de ADN en plasma por debajo de ese nivel es posible que no tengan cáncer de mama.

Los autores consideran que dado que el nivel plasmático de ADN se encuentra elevado en las pacientes con tumores malignos de la mama, puede considerarse potencialmente como un marcador específico y sensible para la detección de tumores malignos. Como también encontraron una correlación entre la concentración plasmática de ADN y el estadio TNM, los niveles de ADN podrían ser utilizados como un marcador pronóstico, habida cuenta de que cuanto más alto es el estadio TNM peor es el pronóstico.

Según el criterio de los investigadores, los hallazgos de este estudio son similares a los de otras investigaciones sobre la correlación entre las concentraciones plasmáticas de ADN y el cáncer de páncreas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma y carcinoma hepatocelular.

Los autores concluyen afirmando que los niveles de ADN en sangre en la etapa prequirúrgica podrían servir como un marcador relativamente no invasivo y de utilidad clínica para evaluar la agresividad del tumor. Esto ayudaría a los oncólogos clínicos a adoptar las medidas terapéuticas más apropiadas.

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/100038

9 - El Mesotelioma ya no se Considera un Tumor Intratable

Kindler H

Current Treatment Options in Oncology 9(2-3):171-179, Jun 2008

Hasta hace no mucho tiempo los mesoteliomas se consideraban tumores con una evolución muy desfavorable, ya que no se disponía de opciones terapéuticas eficaces. Debido a que es un tipo de cáncer infrecuente, los estudios al respecto clásicamente han incluido muestras pequeñas y distintos criterios de evaluación. La tasa de respuesta (TR) a los agentes quimioterápicos no superaba el 20% y la mediana de supervivencia era inferior al año.

Debido a la edad de los pacientes, a las patologías concomitantes y a la enfermedad habitualmente avanzada en el momento del diagnóstico, la cirugía no suele ser una opción válida de tratamiento. El mesotelioma en sí mismo es un tumor heterogéneo con tres subtipos histológicos –epitelial, sarcomatoide y bifásico– y con diferentes factores pronósticos. La valoración de la respuesta al tratamiento suele ser complicada ya que las lesiones pleurales son difícilmente medibles. A pesar de todas estas limitaciones, en los últimos años se introdujeron nuevos fármacos para el tratamiento del mesotelioma, un fenómeno que mejoró considerablemente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. En esta revisión, el autor comenta las opciones terapéuticas actuales.

Las antraciclinas se consideraron durante mucho tiempo las drogas de elección para el tratamiento del mesotelioma. Sin embargo, aunque la doxorubicina se asociaba con una TR del 44%, en las series retrospectivas más amplias el *Eastern Cooperative Oncology Group* sólo registró una tasa del 14%. La epirrubicina se asocia con resultados similares. Los nuevos preparados destinados a reducir la cardiotoxicidad son aun menos eficaces.

En tres estudios recientes se evaluó la eficacia de la epirrubicina en combinación con el cisplatino o con la gemcitabina. El primer esquema se asoció con una TR del 19% y con una mediana de supervivencia de 13.3 meses. En otra investigación, la combinación de epirrubicina y gemcitabina en dosis altas y bajas se acompañó de TR del 13% y del 7%, respectivamente. Ambos esquemas se



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

asociaron con toxicidad importante. Por su parte, un metanálisis de estudios clínicos realizados entre 1965 y 2001 reveló que el cisplatino es el agente más eficaz para ser utilizado como monoterapia. El carboplatino tiene un efecto similar, mientras que el oxaliplatino siempre se evaluó en combinación con otros agentes. Los estudios de fase II han sugerido que el irinotecán podría ser útil cuando se lo utiliza en combinación con el cisplatino.

Los antifolatos son los fármacos más eficaces para el tratamiento del mesotelioma. En un estudio en 60 pacientes, el metotrexato en dosis altas se asoció con una TR del 37% y con una mediana de supervivencia de 11 meses. Por su parte, el *Cancer and Leucemia Group B* (CALGB) refirió una TR del 25% en los pacientes tratados con edatrexato. La respuesta y la toxicidad se redujeron considerablemente cuando se agregó leucovorina.

El pemetrexed es el único agente de esta clase aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del mesotelioma. El fármaco inhibe a la timidilato sintasa y a la dihidrofolato reductasa, entre otras enzimas.

Un estudio de fase II realizado en 64 enfermos reveló que el pemetrexed se asocia con una TR parcial del 14%, con un tiempo hasta la progresión de 4.7 meses (mediana) y con una mediana de supervivencia de 10.7 meses. Los resultados de un trabajo de fase III, a simple ciego y controlado con placebo en 456 enfermos motivó la aprobación del pemetrexed por parte de la FDA para el tratamiento del mesotelioma. La TR fue significativamente más alta en los pacientes que recibieron pemetrexed en dosis de 500 mg/m² cada 21 días y cisplatino en dosis de 75 mg/m² en comparación con aquellos tratados únicamente con cisplatino (41% y 17%, respectivamente; $p < 0.001$). Los sujetos asignados a la terapia combinada tuvieron una mediana de supervivencia de 12.1 meses en comparación con 9.3 meses en los pacientes tratados únicamente con cisplatino ($p = 0.020$). Asimismo, el tiempo hasta la progresión fue sustancialmente mayor en los enfermos que recibieron los dos fármacos (5.7 meses en comparación con 3.9 meses; $p = 0.001$). Por último, el esquema combinado se asoció con una mejoría más importante de la funcionalidad respiratoria, de la calidad de vida y de los síntomas.

El agregado de folato y de vitamina B₁₂ mejora la TR y la supervivencia y reduce la frecuencia de efectos adversos graves. Sin embargo, en función de los resultados observados en los estudios *in vitro*, el suplemento de folato no debería superar los 400 µg (a diferencia de los 1 000 µg que se suelen utilizar).

El autor recuerda que en los EE.UU. el mesotelioma se presenta fundamentalmente en sujetos de edad avanzada (mediana de edad de 74 años en el momento del diagnóstico). Estos pacientes –habitualmente con otras enfermedades concomitantes– no suelen tolerar el cisplatino que por lo general es reemplazado por el carboplatino. Los dos esquemas se asocian con una eficacia semejante.

Un subanálisis retrospectivo de dos trabajos reveló una evolución semejante en los sujetos de edad y en los pacientes jóvenes tratados con pemetrexed más carboplatino; sin embargo, la toxicidad hematológica fue mayor en los individuos de edad avanzada.

Todavía no se estableció con precisión la duración óptima del tratamiento con pemetrexed. De hecho, los sujetos con ciertos mesoteliomas epiteliales tienen enfermedad estable durante meses o años, aun sin tratamiento. Por lo tanto, se desconoce si estos pacientes deben ser tratados en el

momento del diagnóstico, cuando surgen los síntomas o cuando aparecen indicios radiológicos compatibles con la progresión de la enfermedad. No obstante, un estudio piloto del *Royal Marsden Hospital* mostró una supervivencia más larga y un mayor tiempo hasta la progresión sintomática en los individuos que fueron tratados en el momento del diagnóstico en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento cuando se comprobó la progresión de los síntomas.

Aunque la mayoría de los pacientes recibe 4 a 8 ciclos de terapia con pemetrexed más cisplatino o carboplatino, todavía se desconoce cuál debe ser su duración óptima. Un estudio holandés reveló que el tratamiento de mantenimiento con pemetrexed se tolera bien.

En un ensayo de fase III en 250 enfermos, el esquema con raltitrexed más cisplatino (sin suplementos vitamínicos) se asoció con una TR del 24% y con una mediana de supervivencia de 11.2 meses, en comparación con 14% y 8.8 meses en los pacientes que sólo recibieron cisplatino.

La combinación de gemcitabina más cisplatino se acompaña de una TR del 12% al 48%; esta amplia variabilidad obedecería a la heterogeneidad en la selección de los pacientes y en la evaluación de la respuesta en los diferentes estudios. El esquema que incluye gemcitabina más carboplatino es otra alternativa de terapia en los pacientes con mesotelioma. Se asocia con una TR del 26% y con una mediana de supervivencia de 15.1 meses. La combinación de gemcitabina más oxaliplatino es otra opción posible. En cambio, el tratamiento combinado con gemcitabina más pemetrexed no resulta más eficaz que cada uno de los agentes por separado y se asocia con una mayor toxicidad.

La vinorelbina, utilizada como único agente, se asocia con las TR más elevadas. Este fármaco puede combinarse con el cisplatino.

Un estudio de fase III del *Medical Research Council* y de la *British Thoracic Society* en 409 enfermos con mesotelioma de reciente diagnóstico comparó la quimioterapia con vinorelbina o mitomicina más vinblastina más cisplatino y la terapia sintomática. Los resultados fueron ligeramente más favorables con el esquema que incluyó vinorelbina.

Diversos trabajos han evaluado la eficacia de agentes que inhiben el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), entre otros blancos. Los estudios *in vitro* mostraron que el inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del EGF (EGFR) –gefitinib– inhibe el crecimiento del mesotelioma; sin embargo, dos trabajos de fase II no confirmaron la eficacia de este agente.

El VEGF podría tener una importante participación en la biología de los mesoteliomas. De hecho, los niveles plasmáticos del VEGF se asocian inversamente con la supervivencia. Sin embargo, diversos estudios en fase II mostraron una actividad moderada de los agentes que inhiben dicho factor (vatalanib y talidomida, entre otros). En un ensayo de fase II del CALGB, el vatalanib –un fármaco que inhibe al receptor beta del PDGF y a todas las tirosina quinasas asociadas con el receptor del VEGF– se asoció con una TR del 11%, con una tasa de estabilidad del tumor del 66% y con una supervivencia de 10 meses (mediana). Por su parte, en un estudio holandés se logró estabilizar la enfermedad durante más de 6 meses en el 27.5% de los pacientes tratados con talidomida. En función de estos resultados, una investigación actualmente en curso evalúa el tratamiento de mantenimiento con talidomida después de completada la quimioterapia a base de pemetrexed.

Un estudio de la Universidad de Chicago analizó el efecto del agregado del anticuerpo monoclonal contra el VEGF –bevacizumab– al tratamiento con gemcitabina más

cisplatino. La supervivencia libre de progresión (el parámetro primario de análisis) fue de 6.9 meses en el grupo con bevacizumab y de 6 meses en el grupo placebo ($p = 0.88$). La supervivencia global (mediana) fue de 15.6 meses y de 14.7 meses, respectivamente ($p = 0.91$). Los enfermos con una baja concentración inicial del VEGF tratados con el bevacizumab tuvieron la supervivencia más prolongada.

La actividad quinasa del Src se relaciona con estadios avanzados, en pacientes con mesotelioma. Dicha actividad se asociaría con la invasión tumoral y con la capacidad de diseminación a distancia. El dasatinib es un fuerte inhibidor de la familia de las quinasas src; el agente inhibió la migración y la invasión del mesotelioma en modelos preclínicos.

El ácido hidroxámico suberoilánilida es un inhibidor oral de las histonas desacetilasas que suprime el crecimiento del mesotelioma *in vitro*. Los resultados preliminares con este agente han sido alentadores. El inhibidor del proteasoma –bortezomib– inhibe la activación del NFkB y aumenta la citotoxicidad del cisplatino y del pemetrexed.

El autor recuerda que más del 90% de los mesoteliomas expresan la mesotelina, una glucoproteína de la superficie celular de las células mesoteliales normales de la pleura, del peritoneo y del pericardio. Diversos estudios en marcha analizan la utilidad de agentes contra dicha proteína. Los resultados en modelos preclínicos sugieren que este abordaje podría actuar sinérgicamente con la quimioterapia citotóxica.

Los trabajos más recientes confirman que el mesotelioma ya no es una enfermedad intratable. La quimioterapia mejora la supervivencia y la calidad de vida de los enfermos. El esquema estándar de quimioterapia incluye al pemetrexed y al cisplatino en función de los resultados de un estudio de fase III en 456 enfermos que demostró una TR del 41% y una mediana de supervivencia de 12.1 meses. Sin embargo, en personas de edad avanzada son más apropiados los esquemas sin cisplatino. Numerosos estudios preclínicos mostraron resultados alentadores con una variedad de nuevos agentes, concluye el autor.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103530

10 - Investigan la Terapia Neoadyuvante de las Metástasis Hepáticas del Cáncer Colorrectal

Pozzo C, Barone C, Kemeny N

Cancer Treatment Reviews 34(4):293-301, Jun 2008

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia en frecuencia en todo el mundo. Los autores aseguran que se diagnostican más de un millón de casos nuevos por año. Del 20% al 25% de los pacientes presentan metástasis hepáticas (MH) al momento del diagnóstico y hasta el 60% de los sujetos con metástasis en algún punto de la evolución tendrán MH.

La supervivencia promedio a 5 años de los pacientes con MH no sometidos a resección quirúrgica es del 2% al 8%. La cirugía es el tratamiento de elección para las MH reseables. En aquellos sujetos en los que se realiza la resección completa la supervivencia a 5 años es del 25% al 35%. Sin embargo, del 80% al 90% de los casos no son buenos candidatos a dicho tratamiento debido al número o al tamaño de las metástasis, a su ubicación desfavorable, a una insuficiente reserva hepática o a la presencia de enfermedad extrahepática.

El 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido el tratamiento primario para los pacientes con MH de CCR durante 40 años. Su tasa

de respuesta es modesta, con una mediana de supervivencia global (SG) de aproximadamente 10 meses. La introducción de esquemas combinados que asocian irinotecán y oxaliplatino ha incrementado notablemente la supervivencia libre de progresión, la SG y las tasas de respuesta. Estas últimas han resultado del 39% al 49% en pacientes en los que se administró 5-FU más irinotecán como tratamiento de primera línea en comparación con el 21% al 31% en los tratados sólo con 5-FU. En forma similar, se obtuvieron tasas de respuesta del 51% al 53% en los sujetos que recibieron 5-FU más oxaliplatino.

En un metanálisis efectuado por Grothey y col. se investigó el impacto de las terapias combinadas sobre la supervivencia en el CCR avanzado. El análisis de los 7 ensayos publicados demostró que los pacientes que recibieron terapia combinada como tratamiento de primera línea obtuvieron un incremento de 3.5 meses en la mediana de supervivencia.

No está claro aún si resulta mejor la asociación o la administración secuencial de las drogas. El estudio de Tournigand y col. evaluó el impacto sobre la SG de 2 esquemas indicados en forma secuencial en pacientes con enfermedad metastásica. Doscientos veinte enfermos sin tratamiento previo fueron aleatorizados para recibir 5-FU/leucovorina con infusión de irinotecán (FOLFIRI) u oxaliplatino (FOLFOX6). El esquema fue intercambiado ante la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad. La mediana de la SG de los enfermos que recibieron FOLFIRI seguido de FOLFOX6 fue de 21.5 meses y de 20.6 meses en quienes fueron tratados con la secuencia opuesta. Ambos esquemas de primera línea consiguieron similares tasas de respuesta (FOLFIRI 56% vs. FOLFOX6 54%). Sin embargo, FOLFIRI administrado como segunda línea logró una tasa de respuesta de sólo el 4% en comparación con el 15% de FOLFOX6. Asimismo, solamente el 9% de los pacientes del primer grupo pudieron ser sometidos a resección de las MH en comparación con el 22% de los últimos.

La infusión arterial hepática (IAH) se emplea como medio de administrar altas dosis de fármacos, puesto que las metástasis están irrigadas mayoritariamente por la arteria hepática y que muchas drogas son extraídas por el primer paso hepático, lo que reduce su toxicidad. Un estudio multicéntrico reciente que incluyó 134 pacientes con CCR y MH encontró una mayor mediana de SG (24.2 vs. 20 meses), mayor respuesta tumoral (47% vs. 24%) y una mejor calidad de vida en los enfermos tratados con una IAH de floxuridina en comparación con los que recibieron 5-FU/leucovorina en infusión sistémica.

Los metanálisis que analizaron ambas estrategias hallaron tasas de respuesta y de supervivencia significativamente mayores en los sujetos tratados con IAH; sin embargo, las terapias sistémicas no incluyeron irinotecán ni oxaliplatino.

Por otra parte, la combinación de irinotecán con la IAH de floxuridina y dexametasona alcanzó una tasa de respuesta del 74% y una mediana de supervivencia de 20 meses, en tanto que con la combinación de irinotecán más oxaliplatino e IAH condujo a una tasa de respuesta del 90% y una mediana de supervivencia de 36 meses.

Las terapias biológicas dirigidas incluyen al bevacizumab y al cetuximab. El uso del primero, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular, como tratamiento de primera línea ha permitido un incremento de la supervivencia y de las tasas de respuesta en pacientes con CCR y MH. Los autores refieren que en un estudio en fase III que comparó 402 pacientes tratados con irinotecán más 5-FU/leucovorina más bevacizumab con otros 411 que recibieron irinotecán más 5-FU/leucovorina más placebo, la mediana de la SG fue de 20.3 meses en los primeros en comparación con 15.6 meses en los últimos ($p \leq 0.001$), el tiempo hasta la progresión de la enfermedad,

de 10.6 meses y de 6.2 meses respectivamente ($p \leq 0.001$), las tasas de respuesta de 44.8% y de 34.8% ($p = 0.004$) y la duración de la respuesta de 10.4 meses vs. 7.1 meses ($p = 0.001$) en el mismo orden.

En otro estudio aleatorizado en fase III (BICC-C) en el que se agregó bevacizumab al tratamiento de primera línea con FOLFIRI o irinotecán-5-FU, la mediana de supervivencia con el primer esquema no ha sido alcanzada tras un seguimiento de 22.6 meses.

El cetuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento epidérmico, fue ensayado en un estudio aleatorizado en fase III (CRYSTAL) en asociación con FOLFIRI como tratamiento de primera línea. Los autores comentan que los 1 217 pacientes que recibieron dicho esquema tuvieron riesgo relativo 15% menor de progresión de la enfermedad y una tasa de resección relativa tres veces mayor en comparación con los tratados sólo con FOLFIRI.

No existen estudios en fase III que investiguen el tratamiento neoadyuvante en pacientes con CCR y MH.

Un trabajo llevado a cabo por el *EORT Intergroup* (EPOC) sobre 171 casos con CCR y MH potencialmente resecables, concluyó que la quimioterapia perioperatoria (FOLFOX4: 6 ciclos antes y 6 ciclos después de la cirugía) fue superior a la cirugía sola en relación con la SG (7.2% mayor luego de 3.9 años de seguimiento). Sin embargo, señalan los expertos, el estudio no aclara el papel de la terapia preoperatoria dado que dicho resultado pudo haberse obtenido sólo con el tratamiento postoperatorio.

Sólo del 10% al 20% de los pacientes con MH son candidatos a la resección quirúrgica. Por tal motivo, el objetivo de la neoadyuvancia debería ser el logro de altas tasas de resección radical (RO), para lo cual se requieren esquemas con elevadas tasas de respuesta.

La mayoría de los ensayos de neoadyuvancia se efectuaron con esquemas en base a oxaliplatino.

En un trabajo publicado por Adam y col. se evaluó a 701 pacientes con CCR y MH irresecables, tratados con 5-FU más ácido folínico más oxaliplatino. De ellos, 95 (13.5%) fueron considerados susceptibles de resección al ser reevaluados y fueron operados. A los 5 años a partir de la resección, la tasa de supervivencia fue del 34%. La neoadyuvancia fue particularmente efectiva en los pacientes con tumores grandes (supervivencia a 5 años del 60%) o con lesiones con mala ubicación para la resección (supervivencia a 5 años del 49%) pero resultó de menor efectividad en los pacientes con metástasis múltiples (34%) o con enfermedad extrahepática (18%).

En otro estudio de los mismos autores con 151 participantes, en el 59% de los sujetos que recibieron neoadyuvancia con 5-FU, leucovorina y oxaliplatino se observó una reducción del tamaño de las metástasis de más del 50% y pudo efectuarse una resección con intento curativo en el 51%, lo cual se logró en el 38% de los casos. La mediana de supervivencia de estos últimos pacientes fue de 48 meses.

En un tercer estudio efectuado por Delaunoy y col. sobre 795 pacientes con CCR metastásico irresecable (incluidos enfermos con metástasis extrahepáticas) que recibieron distintos esquemas de quimioterapia que contenían irinotecán y oxaliplatino, el 3% pudo ser intervenido con intento curativo con una mediana de SG de 42.4 meses.

Los expertos comentan que la IAH asociada a la terapia sistémica es otra opción que puede facilitar la cirugía en pacientes con lesiones previamente irresecables. En un estudio en fase II que incluyó 31 enfermos, el 48% tuvo respuesta y la resección fue posible en el 35% de los casos.

En un trabajo efectuado por Pozzo y col., 40 pacientes con enfermedad inicialmente irresecable recibieron neoadyuvancia con FOLFIRI. La respuesta fue evaluada cada 6

ciclos (12 semanas). El 47.5% de los casos tuvieron respuestas objetivas (incluidos 2 pacientes con respuesta completa y 17 con respuesta parcial) y en el 25% se observó progresión de la enfermedad. El 32.5% de los enfermos pudieron ser intervenidos con fines curativos y todos ellos vivían después de transcurridos 2 años con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 52.5 meses.

Otro estudio de Alberts y col. obtuvo resultados similares en 42 pacientes tratados con FOLFOX4.

Un trabajo reciente de Aloia y col. investigó el tratamiento de rescate con cetuximab en pacientes con CCR y MH irresecables en los que la quimioterapia de primera línea no fue capaz de evitar la progresión. Un total de 151 enfermos recibieron el tratamiento, 27 fueron operables después de un promedio de 6 ciclos de cetuximab más irinotecán y/o oxaliplatino.

Los autores hacen notar que aun cuando los resultados de estos trabajos tomados en conjunto resultan promisorios, el escaso número de pacientes tratados y su heterogeneidad obligan a ser cautos a la hora de sacar conclusiones.

Según señalan los expertos, a pesar de los avances en la aplicación del tratamiento neoadyuvante en los pacientes con CCR y MH, no se han definido correctamente los criterios de selección de los casos. Tradicionalmente se han considerado como contraindicaciones para la resección la presencia de más de 4 metástasis, la enfermedad extrahepática, las metástasis en los ganglios del pedículo hepático, una resección previa incompleta, un margen de resección menor de 1 cm o la presencia de comorbilidades.

Las *French Guidelines on the Management of Colo-rectal Liver Metastases* de 2003 estratifican a los pacientes operables en clases. Los de clase 1 son aquellos fácilmente resecables (con compromiso de menos de 4 de los 8 segmentos hepáticos, ausencia de invasión de la vena cava o del pedículo portal contralateral y de más de una vena hepática). Los de clase 2 son los que tienen enfermedad potencialmente resecable pero que compromete 5 o 6 segmentos hepáticos y/o las estructuras vasculares contralaterales dentro del hígado. Los pacientes son adicionalmente clasificados como aquellos que son irresecables inicialmente pero que pueden tornarse resecables y los que son definitivamente irresecables.

Poston y col. elaboraron un modelo para tomar decisiones terapéuticas con el propósito de mejorar la resecabilidad de las MH. Utilizaron para ello 48 casos virtuales y 34 casos reales. En este modelo, las contraindicaciones absolutas para la resección resultaron la enfermedad irresecable extrahepática, el compromiso del hígado mayor del 70%, la insuficiencia hepática y la mala condición general del paciente para la cirugía. En cambio, no tuvieron influencia sobre la decisión quirúrgica la edad, el sitio del tumor primario, el momento de diagnóstico de la metástasis, la administración de transfusiones, el tipo de resección, el nivel de CEA preoperatorio ni la hepatectomía previa.

El momento oportuno de la cirugía, en opinión de los autores, es un aspecto no resuelto. La mayoría de los cirujanos intervendrán a sus pacientes tan pronto como las metástasis sean operables.

También es discutida la indicación de una quimioterapia de inducción previa a la cirugía. Muchos cirujanos, sin embargo, creen que ésta es una estrategia válida en los casos en los que las MH son diagnosticadas en forma sincrónica con el tumor primario.

El único estudio controlado que evaluó los resultados de la quimioterapia preoperatoria fue presentado por Norlinger en ASCO 2007. Su estudio en fase III incluyó 364 pacientes con MH resecables que fueron tratados con cirugía solamente o con FOLFOX4 como neoadyuvancia. La supervivencia libre de progresión a 3 años fue 9.2% superior en el segundo grupo.

Los expertos advierten que la terapia neoadyuvante puede afectar la función hepática y así complicar la decisión quirúrgica.

El 5-FU es metabolizado por el hígado, sin embargo, la toxicidad hepática de su infusión es muy rara y no se ha informado con su administración oral.

El irinotecán y el oxaliplatino pueden producir daño hepático. El primero puede aumentar los niveles de bilirrubina y transaminasas en un 25% de los casos. En el 57% de los pacientes tratados con oxaliplatino, se ha observado el incremento de las concentraciones de transaminasas y en el 42%, de fosfatasa alcalina. También se ha comunicado esteatohepatitis como resultado del uso de ambas drogas.

Los autores aseguran que actualmente existen varias opciones terapéuticas para los pacientes con CCR y MH y que éstas permiten mejorar la supervivencia. Suscriben los principios de Goldberg y col. para planificar la terapéutica durante todo el curso de la enfermedad.

En base a ellos recomiendan identificar a los candidatos potenciales para la resección quirúrgica. En pacientes con MH de gran tamaño aunque reseables, se podría considerar la quimioterapia preoperatoria. En sujetos con metástasis irresecables, iniciar quimioterapia sistémica o IAH o ambas.

Los alentadores resultados de los estudios recientes que demostraron que es posible prolongar la supervivencia de los pacientes con MH, contribuyen a considerar a esta condición como a una enfermedad crónica durante cuyo transcurso el enfermo recibirá varias alternativas terapéuticas.

La neoadyuvancia con agentes como el irinotecán y el oxaliplatino, la IAH combinada con la terapia sistémica y los agentes biológicos dirigidos han resultado exitosos para permitir la extirpación secundaria de las MH inicialmente irresecables. Aun así, los investigadores consideran que dichos resultados requieren confirmación en estudios prospectivos y controlados con un mayor número de pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/100088

11 - Describen la Asociación del Docetaxel y la Terapia Androgénica Cíclica para el Cáncer de Próstata Progresivo

Rathkopf D, Carducci M, Scher H y colaboradores

Journal of Clinical Oncology 26(18):2959-2965, Jun 2008

El tratamiento hormonal no cura el cáncer de próstata (CP) por sí solo, ya que se ha demostrado que las células resistentes a la depleción de andrógenos (DA) se encuentran presentes desde el comienzo de la enfermedad. En distintos estudios experimentales y clínicos se observa que ya en la primera semana de DA las células supervivientes no proliferan y presentan escasos signos de apoptosis. Sin embargo, estas células reinician el proceso de proliferación cuando se administra testosterona o cuando los niveles de esta hormona se elevan durante los tratamientos intermitentes de DA.

Por otra parte, se ha estudiado la utilidad de la quimioterapia combinada con DA en el contexto del aumento del antígeno prostático específico (APE) en pacientes no castrados con CP (PNC-CP) con metástasis clínicas. No obstante, no se dispone de resultados concluyentes, dado que en ningún ensayo se demostró un mejor pronóstico o una prolongación de la supervivencia al comparar este tratamiento con la DA aislada.

Los autores conjeturan que las células que forman el CP son más sensibles al docetaxel en el momento de la proliferación que ocurre durante la fase de la DA en la cual los andrógenos se metabolizan. Debido a las dificultades metodológicas vinculadas con el diseño y la realización de un trabajo de fase III de estas características, los investigadores propusieron como criterio de valoración de este ensayo de fase II la obtención de un APE indetectable en el contexto de niveles de testosterona similares a los de los sujetos no castrados. Por lo tanto, se evaluó tanto el pronóstico y la seguridad del tratamiento con docetaxel en PNC-CP que recibían terapia con DA en ciclos repetidos o de corto plazo, como los efectos de la aplicación rápida y cíclica de los andrógenos sobre el citocromo P4503A4 y la farmacocinética del docetaxel.

Entre los criterios de inclusión se consideraron los siguientes: diagnóstico de CP confirmado histológicamente; niveles circulantes de testosterona > 150 ng/dl (equivalente al de los pacientes no castrados); enfermedad progresiva (por la presencia de metástasis o el aumento del nivel de APE); tratamiento hormonal previo antes de los 6 meses de la realización del estudio; puntuación de Karnofsky mayor o igual a 70%.

Los participantes se dividieron en 2 cohortes: en el grupo 1 se administraron 6 ciclos de 4 semanas con una inyección intramuscular mensual de 7.5 mg de leuprolide y 75 mg/m² de docetaxel en el primer día del ciclo, sucedidos de la reposición de testosterona con la aplicación de un gel con esta hormona durante los 7 días previos al nuevo ciclo. En el grupo 2 se indicaron 9 ciclos trisemanales de 22.5 mg por vía intramuscular de leuprolide de depósito (ciclos 1, 5 y 9), en asociación con 70 mg/m² de docetaxel en el primer día del ciclo, y reposición de testosterona por medio de un gel administrado en los 3 días previos al siguiente ciclo. Por lo tanto, la duración total del tratamiento con leuprolide fue de 24 semanas para el grupo 1 y de 36 semanas para el grupo 2.

Todos los sujetos fueron controlados mensualmente para la detección de efectos adversos. Asimismo, en aquellos individuos con metástasis evidentes en los estudios por imágenes iniciales se realizaron controles de manera trimestral, mientras que en los pacientes sin lesiones metastásicas se los efectuó cada 6 meses.

Las determinaciones de testosterona y APE se llevaron a cabo antes de la indicación de docetaxel y previo al inicio de la reposición de la hormona. Por otra parte, la actividad del CYP3A4 se evaluó por mediante la prueba de aliento con eritromicina marcada con carbono 14. En cuanto a las propiedades farmacocinéticas del docetaxel, se estimaron mediante la aplicación de modelos informáticos específicos.

Se definió como criterio de valoración principal la proporción de pacientes con APE indetectable en función del tratamiento, en asociación con concentraciones de testosterona > 150 ng/ml a los 18 meses del inicio del esquema terapéutico. A tal fin, se consideró como APE indetectable a un nivel de hasta 0.05 ng/ml en sujetos prostatectomizados, menor o igual a 0.5 ng/ml después de la radioterapia o de hasta 2.0 ng/ml en aquellos individuos con metástasis que no habían recibido un tratamiento definitivo. Asimismo, se definió como progresión de la enfermedad al aumento consecutivo del APE en 3 determinaciones sucesivas, o bien a evidencia de avance de la enfermedad en los estudios por imágenes. Todos los datos



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

reunidos se procesaron estadísticamente mediante pruebas específicas.

En total participaron del estudio 102 pacientes, de los cuales 100 completaron los 6 meses de quimioterapia y tratamiento hormonal sin signos de progresión. La mediana inicial del pico de testosterona se encontraba en el rango fisiológico (mayor o igual a 150 ng/ml) en 101 sujetos, mientras que los niveles de la hormona antes de las aplicaciones del gel con reposición de andrógenos se situó por debajo de los 50 ng/ml.

En relación con el APE, los autores destacan que ningún integrante del grupo 1 alcanzó niveles indetectables en la semana 18. En cambio, sí lo hicieron 13% de los miembros del grupo 2 ($n = 5$), con una mediana de duración de al menos 23 meses. En estos últimos se efectuó prostatectomía ($n = 3$, con radioterapia de rescate en uno de los casos) o recibieron radioterapia primaria ($n = 2$).

Se informó astenia, sofocos y neuropatía periférica como signos de toxicidad de grados 1 y 2 en ambas cohortes. La incidencia de neutropenia de grado 3 o 4 y de neutropenia febril fue similar para ambos grupos, con una duración menor de 7 días en la mayor parte de los pacientes y sin infecciones confirmadas. En 11 participantes se administraron factores estimulantes de colonias en el caso de neutropenia recurrente o febril de grado 3 o 4.

En otro orden, los investigadores aseguran que el tratamiento cíclico con andrógenos no se asoció con alteraciones en la actividad del CYP3A4 ($p = 0.87$) ni con modificaciones en las propiedades farmacocinéticas del docetaxel, dado que la depuración de este fármaco fue similar en ambos casos ($p = 0.88$). Del mismo modo, no se observaron diferencias entre los ciclos de tratamiento en relación con parámetros como el pico plasmático, el área bajo la curva, la vida media de eliminación y el volumen de distribución en equilibrio.

A pesar de que el tratamiento con DA aislada es objeto de investigación desde hace décadas, se ha demostrado que el docetaxel prolonga la supervivencia de los pacientes con CP avanzado resistente a la DA, en tanto que distintos expertos señalan la utilidad del tratamiento combinado con ambas estrategias. Los autores afirman que éste es el primer estudio en el cual se evaluó el uso de docetaxel en asociación con la terapia cíclica con andrógenos en los PNC-CP. En este sentido destacan que se lograron niveles indetectables de APE en el 48% de los participantes a los 6 meses del estudio, con efecto sostenido en el 13% de los integrantes del grupo 2 (mediana superior a los 23 meses). Este ensayo se basó en un estudio de fase I previamente publicado por los autores, en el cual demostraron que el tratamiento cíclico con andrógenos se vinculaba con un descenso en los niveles pico de APE. De este modo, sostienen que probablemente la administración de quimioterapia dirigida a células inactivas y no proliferativas tiene un valor limitado. Por el contrario, la activación del receptor de andrógenos se asocia con un incremento de la respuesta al docetaxel en aquellas células con replicación activa. De todos modos, los efectos mitogénicos de estas hormonas se distinguen de sus acciones sobre la secreción del APE, dado que la estimulación de la apoptosis inducida por el docetaxel disminuyó de manera significativa con la coadministración de un antagonista del receptor de andrógenos. Así, la utilización repetida del docetaxel se asocia con una reducción de los efectos antiproliferativos de la DA incluso cuando las concentraciones de testosterona se encuentran en los niveles de los pacientes no castrados.

Asimismo, los expertos consideran que para establecer una estrategia exitosa en un nivel de fase III es necesario

identificar un criterio de valoración que permita ubicar los resultados en el mismo contexto que los estudios de fase II en este grupo de pacientes. La elección del APE indetectable en función del tratamiento como criterio de valoración permite identificar a los enfermos que tuvieron una respuesta completa, considerada un requisito para la curación. Además, el APE indetectable representó un factor pronóstico en el análisis provisional de otras publicaciones de referencia, en las que se menciona que los pacientes que no alcanzaban niveles indetectables después de la DA presentaban un mayor riesgo de mortalidad asociada al CP.

De acuerdo con los investigadores, en el presente estudio se demostró la utilidad de este parámetro en la práctica clínica. En el grupo 1, pese a que el 36% de los pacientes con APE en aumento y el 38% de los sujetos con metástasis clínicas alcanzaron niveles indetectables del antígeno a los 6 meses, esta respuesta no persistió en el tiempo. En consecuencia, se postuló un protocolo de administración de docetaxel cada 21 días y un incremento del número de ciclos de 6 a 9, en asociación con un período de DA de 36 semanas y una reducción de la aplicación de testosterona de 7 a 3 días. De este modo, en el grupo 2 ($n = 28$), 18 sujetos alcanzaron el criterio de valoración después de 6 ciclos de docetaxel y en otros 7 enfermos se obtuvieron niveles indetectables de APE al finalizar 9 ciclos del fármaco. Este efecto se mantuvo en el 13% de esta cohorte a los 18 meses del protocolo, en tanto que no se sostuvo en ninguno de los integrantes del grupo 1.

Se destaca que todos los sujetos que persistían con concentraciones indetectables de APE a los 18 meses habían alcanzado el objetivo después de 6 ciclos de tratamiento, hecho que los investigadores atribuyen a la reducción del intervalo entre las aplicaciones a 21 días y la disminución de los períodos de administración de testosterona.

En relación con los efectos adversos, la prevalencia fue similar a la observada con la administración separada de DA y quimioterapia. No obstante, la incidencia de neutropenia febril (14% a 18%) resultó mayor que la descrita en sujetos con CP resistente a la castración (3%) o que la de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (6%) que reciben dosis de docetaxel comparables. Los expertos consideran que, al menos parcialmente, esta diferencia se atribuye a la reducción en la depuración y al aumento del área bajo la curva del docetaxel en los individuos no castrados incluidos en este ensayo, en comparación con otros pacientes con CP resistente a la DA.

Los autores manifiestan que este criterio de valoración objetivo y reproducible puede emplearse para evaluar diferentes esquemas de tratamiento. De todas maneras, consideran que en futuros ensayos deberán mejorarse las terapias hormonales en base a la aplicación de criterios de valoración apropiados para el estadio de la enfermedad y para el riesgo individual de cada paciente. De este modo, concluyen que en un futuro ensayo aleatorizado de fase III se aplicará el APE indetectable como parámetro para estudiar los efectos de la DA en asociación con docetaxel o sin él en los sujetos con duplicación rápida del APE y alto riesgo de mortalidad vinculada con el CP.

Autoevaluaciones de Lectura

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°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿En qué subtipo histológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas estaría particularmente indicado el tratamiento con pemetrexed?	A) En los tumores escamosos. B) En los tumores no escamosos. C) En los tumores de cualquier subtipo histológico. D) Depende del antecedente de tabaquismo.
2	Con respecto a los tumores carcinoides, indique cuál de las siguientes afirmaciones considera correcta.	A) Los tumores carcinoides se clasifican en típicos o atípicos. B) La mayoría de los tumores carcinoides son típicos. C) Los tumores carcinoides atípicos se caracterizan por la elevada actividad mitótica. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál de los siguientes factores es determinante de mal pronóstico en los pacientes con metástasis hepáticas de primario desconocido?	A) El diagnóstico de tumor neuroendocrino. B) La edad. C) El sexo masculino. D) El valor del antígeno carcinoembrionario.
4	¿Contra qué tipo histológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) tiene menor eficacia el pemetrexed?	A) Carcinoma de células escamosas. B) Carcinoma de células grandes. C) Adenocarcinoma. D) Similar en todos.
5	¿Cuáles de los siguientes son rasgos característicos del linfoma folicular?	A) El rápido crecimiento. B) El bajo índice de respuesta inicial al tratamiento. C) La baja frecuencia de recurrencias. D) El crecimiento lento.
6	¿En qué subgrupo de enfermos con cáncer de próstata el tratamiento hormonal neoadyuvante se asocia con ventajas significativas?	A) En los sujetos tratados con prostatectomía radical. B) En los individuos que reciben radioterapia externa. C) En los enfermos tratados con braquiterapia. D) Ninguna es correcta.
7	¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta respecto de los marcadores de resorción ósea?	A) La piridinolina se libera únicamente del hueso. B) La concentración de la fosfatasa ácida resistente al tartrato se relaciona directamente con la DMO. C) El NTX y el CTX tienen utilidad pronóstica en cuanto a la aparición de metástasis óseas. D) La fosfatasa alcalina específica del hueso es el principal marcador de resorción.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	En los tumores no escamosos.	Este agente estaría especialmente indicado para el tratamiento de los enfermos con un tumor no escamoso.	B
2	Todas son correctas.	La mayoría de los tumores carcinoides (90%) se conocen como «típicos», y se caracterizan por la alta diferenciación con escasa mitosis, pleomorfismo y ausencia de necrosis. El 10% restante son los carcinoides «atípicos», definidos por el incremento de la actividad mitótica, y el pleomorfismo y desorganización nuclear.	D
3	La edad.	Los factores que permitirían determinar el pronóstico de los pacientes son la edad, el estado general, el número de órganos comprometidos y el nivel de lactato deshidrogenasa.	B
4	Carcinoma de células escamosas.	Los resultados de los estudios de fase III y los metanálisis demostraron una mayor eficacia del pemetrexed en cuanto a la supervivencia en los CPCNP del tipo adenocarcinomas y carcinoma de células grandes frente al tipo de células escamosas.	A
5	El crecimiento lento.	El linfoma folicular se caracteriza por su lento crecimiento y su alto índice de respuesta inicial al tratamiento, sin embargo, las personas afectadas suelen presentar recidivas y progresión de la enfermedad.	D
6	En los individuos que reciben radioterapia externa.	En los sujetos tratados con radioterapia externa, el tratamiento neoadyuvante hormonal se asoció con una mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad en términos clínicos, así como en la supervivencia global.	B
7	El NTX y el CTX tienen utilidad pronóstica en cuanto a la aparición de metástasis óseas.	El NTX y el CTX permitirían predecir la aparición de metástasis óseas en los pacientes con cáncer de mama, próstata o pulmón, y de lesiones líticas en los sujetos con mieloma múltiple.	C