

Colección

Trabajos Distinguidos

serie

Oncología

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

Volumen 22, Número 6, Noviembre 2013

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Repercusión de la terapia endocrina del cáncer de mama sobre la masa ósea
Daniela Mana, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Determinación del Tiempo de Respuesta Máxima a la Terapia Hormonal Neoadyuvante en el Cáncer de Próstata Utilizando Resonancia Magnética con Espectroscopia (ERMN) y Mejoramiento por Contraste Dinámico (DCEMR)
Sciarra A, Panebianco V, Gentile V y colaboradores
European Journal of Cancer 30(5):614-619, Sep 2012 8

2 - Genómica del Cáncer de Pulmón de Células Escamosas
Rooney M, Devarakonda S, Govindan R
Oncologist 18(6):707-716, Jun 2013 9

3 - Mutaciones del BRAF en el Melanoma y en el Cáncer Colorrectal: la Misma Mutación Oncogénica con Diferentes Fenotipos Tumorales y Consecuencias Clínicas
Sciafani F, Gullo G, Sheahan K, Crown J
Critical Reviews in Oncology Hematology 87(1):55-68, Jul 2013 12

4 - ¿Deberían las Pacientes de 70 a 80 Años Recibir Radioterapia luego de la Cirugía Conservadora de la Mama?
Hepel J, Wazer D
Journal of Clinical Oncology 31(19):2377-2381, Jul 2013 14

5 - Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib y Trametinib: Competidores Sinérgicos en el Tratamiento Clínico del Melanoma Maligno con BRAF Mutado
Luke JJ, Hodi FS
Oncologist 18(6):717-725, Jun 2013 16

6 - Influencia del Tratamiento Locorregional en la Evolución del Cáncer de Mama Metastásico: Revisión
Khodari W, Sedrati A, Belkacemi Y y colaboradores
Critical Reviews in Oncology Hematology 87(1):69-79, Jul 2013 18

Novidades seleccionadas

7 - Terapia de Mantenimiento con Pemetrexed en el Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas, no Escamosas, Avanzado, en el estudio PARAMOUNT
Paz-Ares L, de Marinis F, Gridelli C y colaboradores
Journal of Clinical Oncology 31(23):2895-2902, Ago 2013 22

8 - Influencia de los Síntomas Vasomotores, Musculoesqueléticos y Vulvovaginales en la Evolución de las Mujeres con Cáncer de Mama Tratadas con Tamoxifeno o Exemestano
Fontein D, Seynaeve C, van de Velde C y colaboradores
Journal of Clinical Oncology 31(18):2257-2265, Jun 2013 23

9 - Importancia de los Aumentos Transitorios del Antígeno Prostático Específico luego de la Braquiterapia
Mehta N, Kamrava M, Demanes J y colaboradores
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 86(4):729-733, Jul 2013 26

10 - La Biopsia del Ganglio Centinela en Pacientes con Cáncer de Mama que Reciben Quimioterapia Neoadyuvante
Cody H
Lancet Oncology 14(7):567-568, Jun 2013 27

11 - Novedades sobre los Efectos Biológicos de las Radiaciones
Wouters B
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 86(4):593-595, Jul 2013 28

Contacto directo 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	2-6, 9-11
Atención Primaria	8, 9
Bioquímica	A, 2-6, 9, 11
Cirugía	4, 6, 10
Dermatología	3, 5, 6
Diagnóstico por imágenes	1
Diagnóstico por Laboratorio	2, 3, 5, 9
Endocrinología y Metabolismo	A, 4, 8
Epidemiología	2, 5, 8
Farmacología	A, 7, 8
Genética Humana	2, 3
Geriatría	8
Medicina Farmacéutica	A
Medicina Nuclear	11
Neumonología	7
Obstetricia y Ginecología	4, 6, 10
Osteoporosis y Osteopatías Médicas	A
Urología	1, 9



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Científico

Daniel Lewi

Comité de expertos

(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. Lilienbaum, 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, Gilberto Schwartzman, Juan M. San Román Terán, Jorge S. Souen, Lino Torre Eleizegui, Daniel Torchinsky, Carlos Vallejos Sologuren, Umberto Veronesi.

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elias N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzzi¹, 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, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure¹, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentiniuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)
Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, 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. Izhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

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

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

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



Información adicional en
www.siicsiud.com



Artículo completo en
www.siic.info

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
Andrología	European Urology	Mayo Clinic Proceedings
Annals of Internal Medicine	European Urology Supplements	Factores de Riesgo - SIIC
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	Hematologica	New England Journal of Medicine (NEJM)
Archives of Pathology & Laboratory Medicine	Haematology	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 Cancer	Radiation Research
British Journal of Haematology	International Journal of Cancer	Radiography
British Medical Journal (BMJ)	International Journal of Cancer	Radiology
Bulletin du Cancer	International Journal of Cancer	Radiotherapy and Oncology
CA: A Cancer Journal for Clinicians	International Journal of Cancer	Revista Argentina de Cancerología
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	International Journal of Cancer	Revista Argentina de Urología
Cancer	International Journal of Cancer	Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia
Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals	International Journal of Cancer	Revista de Oncología
Cancer Causes and Control	International Journal of Cancer	Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Cancer Cell	International Journal of Cancer	Salud(i)Ciencia - SIIC
Cancer Gene Therapy	International Journal of Cancer	Scandinavian Journal of Surgery
Cancer Immunology and Immunotherapy	International Journal of Cancer	Scottish Medical Journal
Cancer Investigation	International Journal of Cancer	Seminars in Hematology
Cancer Journal from Scientific American	International Journal of Cancer	Seminars in Oncology
Cancerología	International Journal of Cancer	South American Journal of Cancer
Chemotherapy Foundation	International Journal of Cancer	Southern Medical Journal
Chest	International Journal of Cancer	São Paulo Medical Journal
Chinese Medical Journal (CMJ)	International Journal of Cancer	Technology in Cancer Research & Treatment
Clinical and Translational Oncology	International Journal of Cancer	Tohoku Journal of Experimental Medicine
Clinical Cancer Research	International Journal of Cancer	Tumor Research

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

A - Repercusión de la terapia endocrina del cáncer de mama sobre la masa ósea

Impact of endocrine therapy on bone mass in breast cancer patients



“Los tratamientos endocrinos del cáncer de mama se asocian con diversas repercusiones sobre la masa ósea. El tamoxifeno se caracteriza por sus mínimos efectos deletéreos; para otras terapias, debería considerarse el uso de fármacos protectores, entre los que se destacan los bisfosfonatos.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Daniela Mana

Médica, Hospital General de Agudos José M. Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora, autoevaluación.

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC)

SIIC: El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres. ¿Cuáles son las principales características epidemiológicas de esta enfermedad en nuestro medio?

DM: El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer. En 2004, en EE.UU. se produjeron aproximadamente 216 000 casos de carcinoma infiltrante de mama y 40 000 muertes por dicha causa. Se cree que en 2010 más de 2.5 millones de mujeres convivieron con cáncer de mama.

La tasa de curación es alta (80% a 85% a 10 años) y está relacionada, en parte, con la eficacia de las terapias sistémicas adyuvantes y con el avance en los métodos de detección.

El tejido mamario normal se caracteriza por su dependencia de los estrógenos. ¿Qué ocurre con las neoplasias de este órgano?

Las neoplasias originadas en el tejido mamario, tanto los tumores primarios como sus metástasis, se caracterizan por conservar la dependencia hormonal, principalmente a los estrógenos. Para conocer si un tumor es hormono-dependiente se evalúa la presencia de receptores de es-

trógenos (RE) y de progesterona (RP). El 75% de los tumores tienen RE y su presencia mejora el pronóstico. La ausencia de ambos tipos de receptores disminuye la tasa de respuesta a menos del 10%.

Sobre la base de esos datos, ¿cuál es el objetivo de la terapia endocrina en las mujeres con cáncer de mama?


En las mujeres con cáncer de mama, el tratamiento endocrino adyuvante tiene como objetivo prevenir la estimulación de los RE presentes en las células neoplásicas por parte de los estrógenos endógenos y, de esta forma, evitar el crecimiento y diseminación de éstas.

En las mujeres premenopáusicas suele optarse por el uso de terapias combinadas. ¿A qué atribuye esa preferencia?

La terapia combinada suele ser preferida en las mujeres premenopáusicas debido a que presenta tasas superiores de respuesta y prolonga el tiempo de progresión tumoral, con un impacto beneficioso en la supervivencia. El empleo de tamoxifeno por 5 años es considerado la terapia endocrina estándar en toda mujer premenopáusica y se lo suele combinar con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y, en casos aislados, con ooforectomía.

Por favor, resuma las principales características de los agonistas de la GnRH.

Los agonistas de la GnRH provocan inicialmente una sobreestimulación de los receptores de GnRH en la hipófisis anterior, con un posterior efecto de regulación en disminución (*down-regulation*) de su actividad y supresión de la secreción de gonadotropinas, lo cual provoca inhibición reversible de la actividad gonadal. Clínicamente, inducen un estado similar al menopáusico, con síntomas climatéricos típicos y rápido aumento del recambio óseo y reducción de la masa ósea. Los más utilizados son goserelina, triptorelina y leuprolide.

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

¿Se dispone de estudios científicos en los cuales se haya evaluado la repercusión de estos fármacos sobre la densidad mineral ósea?

La mayoría de los estudios en los que fueron utilizados por patología benigna muestran una pérdida del 4% al 5% en la densidad mineral ósea de la columna lumbar luego de los primeros 6 meses de tratamiento.

No obstante, teniendo en cuenta que en el cáncer de mama la terapia se extiende varios años (generalmente, 2 a 5), es de esperar que el efecto óseo sea más pronunciado.

En el estudio ZEBRA, 1 640 mujeres recibieron goserelina como parte del tratamiento para el cáncer de mama. La densidad mineral ósea fue medida en un subgrupo de 53 pacientes y comparada con 43 que recibieron como tratamiento un régimen estándar de quimioterapia (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo). Al final del primer año de tratamiento, el grupo que recibió goserelina perdió un 8.2% de la densidad mineral ósea en la columna lumbar y un 4.5% en el cuello femoral, mientras que el grupo sometido a quimioterapia perdió un 4.5% en ambas regiones.

En otro estudio pequeño, aleatorizado y controlado se midió la densidad mineral ósea en pacientes que recibieron goserelina (n = 13), goserelina más tamoxifeno (n = 14) y en 21 pacientes que no recibieron terapia endocrina. Al final del segundo año, el grupo de goserelina perdió un 5% de la densidad mineral ósea corporal total frente al 0.3% del grupo que no recibió tratamiento. Las pacientes que recibieron goserelina más tamoxifeno perdieron sólo el 1.4%, con lo cual se concluye que el agregado de tamoxifeno tendría un efecto protector de la pérdida ósea asociada con el uso de agonistas de la GnRH.

En las pacientes posmenopáusicas, el tamoxifeno es probablemente la terapia más difundida. ¿Se reconocen diferencias entre sus efectos óseos en comparación con las mujeres premenopáusicas?

El tamoxifeno es un antagonista competitivo que inhibe la unión del estrógeno con su receptor. Sin embargo, en algunos tejidos también actúa como agonista estrogénico, reduciendo o revirtiendo sus acciones antiproliferativas.

El efecto agonista puede ser tanto beneficioso (prevención de la desmineralización ósea) como perjudicial (aumento del riesgo de cáncer uterino y de eventos trombóticos).

Con respecto al hueso, el tamoxifeno ejerce un efecto diferente en mujeres premenopáusicas que en posmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas con altos niveles de estrógenos circulantes provenientes de los ovarios, el tamoxifeno tiene predominantemente un efecto antiestrogénico, que lleva a pérdida de la densidad mineral ósea en 1 a 2 años. Sin embargo, esta pérdida es sólo del 1% al 2% y no es persistente a lo largo de los 5 años de terapia con tamoxifeno. No se requiere control o tratamiento preventivo alguno de esta pérdida.

En mujeres posmenopáusicas, el tamoxifeno aumenta la densidad mineral ósea en columna y cadera, lo que demuestra que también reduce los marcadores bioquímicos de resorción y formación óseas.

En resumen, la pérdida ósea causada por el tamoxifeno en mujeres premenopáusicas no representa un problema clínico que requiera medicación protectora del hueso. En las mujeres posmenopáusicas, el tamoxifeno protege contra la pérdida ósea.

Los inhibidores de la aromatasa se han convertido en una alternativa terapéutica de gran relevancia. ¿Podría recordar su mecanismo de acción y sus efectos sobre el riesgo de recurrencia del cáncer mamario?

Los inhibidores de la aromatasa son potentes inhibidores de la producción de estrógenos, llevándolos a valores indetectables en sangre. Debido a que carecen del efecto agonista, son inhibidores más eficaces que el tamoxifeno. En particular, los inhibidores de tercera generación, tanto no esteroideos (anastrozol y letrozol) como esteroideos (exemestano), disminuyen la actividad enzimática de la aromatasa en un 96% a un 99%.

La aromatasa es una enzima perteneciente al sistema enzimático citocromo P450. Se expresa principalmente en ovario, placenta y glándula adrenal, y en menor proporción en tejido adiposo, mama, hígado, músculo y cerebro. El exemestano inhibe irreversiblemente la actividad enzimática de la aromatasa, mientras que el letrozol y el anastrozol se unen en forma reversible.

Los inhibidores de la aromatasa provocan una importante reducción del riesgo de recurrencia luego del diagnóstico de cáncer de mama RE positivo, administrado en lugar del tratamiento estándar, el tamoxifeno, durante 5 años o bien en secuencia luego de 2 a 3 de tamoxifeno.

Tanto el anastrozol como el letrozol presentan efectos sobre el metabolismo óseo. ¿En qué estudios se han descrito esos efectos?

En el estudio *Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination* (ATAC), cuando se analizó el efecto sobre el hueso en un subgrupo de 308 pacientes, la densidad mineral ósea tuvo un pequeño aumento en cadera y columna en el grupo tratado con tamoxifeno, mientras que en el grupo que recibió anastrozol se observó una disminución en dichas zonas, que en el curso de los 5 años de tratamiento fue del 7% al 8%. La incidencia de fracturas en el grupo de anastrozol fue del 12% y del 7.5% en el grupo de tamoxifeno (p < 0.001). La disminución de la densidad mineral ósea estuvo asociada con un aumento de los marcadores de recambio óseo en el grupo de anastrozol, al contrario de lo que ocurrió en el grupo de tamoxifeno.

El letrozol produce un aumento del recambio óseo. Este efecto fue investigado en mujeres posmenopáusicas en quienes, luego de 3 meses de tratamiento con el fármaco, los marcadores de resorción ósea aumentaron un 20% (p < 0.005). En el estudio BIG 1-98, con un seguimiento de 30 meses, se observó un exceso del 50% de fracturas (8.6% frente al 5.8%) en las pacientes tratadas con letrozol.

¿Se han observado procesos similares para el exemestano?

El exemestano tiene un efecto androgénico débil, lo cual podría resultar en menor efecto adverso óseo que el resto de los inhibidores de la aromatasa.

En el estudio IES, las pacientes del grupo de tamoxifeno no mostraron cambios significativos de la densidad mineral ósea con respecto a la basal. En el grupo que combinó tamoxifeno con exemestano, la pérdida ósea media a los 6 meses fue del 2.7% en columna y del 1.2% en cadera. Luego de 2 años, la variación de la densidad mineral ósea respecto de la basal fue del 3.6% para la columna y del 2.4% para la cadera. A pesar de las tasas de pérdida de densidad modestas, se verificó un incremento significativo de la incidencia de fracturas. Con una media de

seguimiento de 58 meses de todas las participantes y de 30 meses del grupo de exemestano, en este último grupo se comprobó una tasa de fracturas del 7% en comparación con un 4.9% en el grupo de tamoxifeno ($p = 0.003$).

El uso de bisfosfonatos se destaca como terapia adyunta para las alteraciones de la masa ósea en estas pacientes. ¿Por qué causa el ácido zoledrónico parece representar la mejor alternativa?

Varios estudios sugieren que los bisfosfonatos por vía oral, en dosis y esquemas similares a los utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, son eficaces para prevenir y tratar la pérdida ósea relacionada con el uso de inhibidores de la aromatasa.

La eficacia del ácido zoledrónico se evaluó tanto en mujeres premenopáusicas como en posmenopáusicas. El estudio *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group-12* (ABCSCG-12) evaluó 404 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en estadios tempranos, quienes como terapia adyuvante recibieron supresión ovárica con goserelina más anastrozol o tamoxifeno, con tratamiento de protección ósea o sin él (ácido zoledrónico, 4 mg por vía intravenosa cada 6 meses). Luego de 3 años de seguimiento, las pacientes con terapia endocrina sin protección ósea tuvieron un descenso del 14.4% en la densidad mineral ósea, mientras que las que recibieron tratamiento con ácido zoledrónico la mantuvieron estable. A los 60 meses (2 años después de haber completado el tratamiento), en las pacientes con terapia endocrina aislada la densidad mineral ósea permanecía por debajo de los niveles basales, mientras que aquellas que recibieron protección durante el mismo período conservaban el aumento en la densidad mineral ósea. Esto sugiere que el ácido zoledrónico continúa mejorando la densidad mineral ósea incluso luego de finalizado el tratamiento.

En mujeres posmenopáusicas, el principal estudio que evaluó el efecto protector del ácido zoledrónico fue el *Zo-meta-Femara Adjuvant Synergy*. Las pacientes reclutadas presentaban densidad mineral ósea normal u osteopenia. Fueron tratadas con letrozol adyuvante y aleatorizadas para recibir concomitantemente ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa cada 6 meses) o sólo si la densidad mineral ósea descendía, o bien ante la aparición de una fractura no traumática. La diferencia en la densidad mineral ósea en ambos grupos a los 12 meses fue del 5.1% y del 3.6% en columna y cadera ($p < 0.01$), respectivamente. El recambio óseo aumentó en el grupo que recibió ácido zoledrónico en forma retrasada y se redujo en las mujeres que lo recibieron desde el comienzo. A los 36 meses, el grupo tratado desde el inicio con ácido zoledrónico mostró una diferencia significativa del 6.7% en la densidad mineral ósea de la columna lumbar ($p < 0.001$).

¿Considera al denosumab como un tratamiento posible para estas mujeres?

En un estudio a doble ciego se distribuyeron aleatoriamente 252 mujeres con cáncer de mama y osteopenia que recibían inhibidores de la aromatasa como tratamiento adyuvante, a recibir placebo ($n = 125$) o denosumab, 60 mg por vía subcutánea, cada 6 meses ($n = 127$), por 2 años. En el grupo placebo, la densidad mineral ósea de la columna lumbar disminuyó sustancialmente durante los 24 meses de seguimiento. Las diferencias en la densidad mineral ósea en la columna entre ambos grupos fue del 5.5% a los 12 meses y del 7.6% a los 24 meses

($p < 0.001$). Una mejoría similar fue observada en cadera, cuello femoral y trocánter.

Se ha mencionado un posible efecto antitumoral de los bisfosfonatos en las pacientes con cáncer de mama. ¿Cuál es el fundamento de esta afirmación?

En adición a los efectos protectores de la pérdida ósea, el ácido zoledrónico también ha demostrado propiedades antitumorales como tratamiento adyuvante. En el estudio ABCSCG-12 ($n = 1\ 803$), las pacientes premenopáusicas que recibieron ácido zoledrónico tuvieron un 36% de reducción en el riesgo relativo de progresión de la enfermedad, en comparación con las mujeres sometidas a terapia endocrina aislada. Esta reducción en la recurrencia de la enfermedad fue observada además en el cáncer de mama contralateral, la recurrencia locorregional y las metástasis viscerales y óseas.

El posible mecanismo que podría explicar el efecto antitumoral del ácido zoledrónico incluye, entre otros, la inducción de la apoptosis de las células tumorales, la inhibición de la angiogénesis tumoral, la activación de células inmunitarias y la disminución de la adherencia de las células tumorales al hueso. Evaluados en conjunto, los resultados de los trabajos en pacientes, tanto premenopáusicas como posmenopáusicas, con cáncer temprano de mama, indican que la adición de ácido zoledrónico (4 mg cada 6 meses) a la terapia endocrina adyuvante no sólo previene la pérdida ósea asociada, sino también mejora la supervivencia libre de enfermedad.

¿Cuál es la sugerencia actual para la profilaxis y el tratamiento de la pérdida de densidad mineral ósea asociada con el uso de inhibidores de la aromatasa?

La identificación de pacientes que requieren tratamiento con antirreabsortivos se basa tanto en la medición de la densidad mineral ósea como en la identificación de factores de riesgo. Todas las pacientes que inician un tratamiento con inhibidores de la aromatasa deben recibir suplementos de calcio más vitamina D, según lo recomendado por las normativas de la *American Society of Clinical Oncology*.

Cualquier paciente que inicia o bien está recibiendo tratamiento con inhibidores de la aromatasa, con un *T-score* ≥ -2.0 y sin otro factor de riesgo, sólo requiere control periódico (cada 1 a 2 años) con medición de la densidad mineral ósea.

Si el paciente experimenta un descenso anual $\geq 5\%$, las causas secundarias de pérdida ósea (tal como déficit de vitamina D) deben ser descartadas y se debe considerar el tratamiento con un bisfosfonato.

Si el paciente, al iniciar el tratamiento con inhibidores de la aromatasa o estando bajo tratamiento, presenta dos o más factores de riesgo (*T-score* < -1.5 , mayor de 65 años, bajo índice de masa corporal [$< 20\text{ kg/m}^2$], antecedentes familiares de fracturas de cadera, antecedentes personales de fracturas por fragilidad antes de los 50 años, uso de corticoides orales por más de 6 meses y tabaquismo actual o pasado) debe recibir tratamiento con bisfosfonatos.

Cualquier paciente que inicia o se encuentra recibiendo tratamiento con inhibidores de la aromatasa, con un *T-score* < -2 , debe recibir bisfosfonatos y su densidad mineral ósea se debería medir cada año, durante el tiempo que se utilicen los inhibidores de la aromatasa.

De acuerdo con su experiencia, ¿se dispone de información local o regional acerca de la eficacia de estas opciones de tratamiento?

No hay información local o regional al respecto. Sólo se han informado estudios experimentales en animales.

A modo de conclusión, ¿cuáles son sus recomendaciones para la práctica clínica cotidiana?

En toda paciente con cáncer de mama con receptores hormonales positivos se debería considerar la terapia hormonal adyuvante. En las mujeres premenopáusicas, el uso de tamoxifeno es el tratamiento de elección, aunque la terapia combinada (por ejemplo, con agonistas de la

GnRH) muestra tasas superiores de respuesta. Debido a que el efecto deletéreo del tamoxifeno sobre el hueso en mujeres premenopáusicas es muy leve, no se requiere tratamiento protector óseo adicional.

Los inhibidores de la aromatasa han demostrado tener tasas de respuesta superiores al tamoxifeno, por lo cual se los utiliza en forma secuencial a éste o en su reemplazo. El daño óseo es considerable, por lo que en toda paciente que inicie o se encuentre recibiendo tratamiento con inhibidores de la aromatasa se debería realizar una densitometría mineral ósea y, según la presencia de factores de riesgo o un *T-score* ≥ -2 , considerar el uso de bisfosfonatos.

Cómo citar este artículo: Mana D. Repercusión de la terapia endocrina del cáncer de mama sobre la masa ósea. Trabajos Distinguidos Oncología 22(6):4-7, Nov 2013.

How to cite this article: Mana D. *Impact of endocrine therapy on bone mass in breast cancer patients.* Trabajos Distinguidos Oncología 22(6):4-7, Nov 2013.

La autora no manifiesta conflictos de interés.

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 SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Determinación del Tiempo de Respuesta Máxima a la Terapia Hormonal Neoadyuvante en el Cáncer de Próstata Utilizando Resonancia Magnética con Espectroscopia (ERMN) y Mejoramiento por Contraste Dinámico (DCEMR)

Sciarra A, Panebianco V, Gentile V y colaboradores

Sapienza University of Rome, Roma, Italia

[Determination of the Time for Maximal Response to Neoadjuvant Hormone Therapy for Prostate Cancer Using Magnetic Resonance with Spectroscopy (MRSI) and Dynamic Contrast Enhancement (DCEMR)]

European Journal of Cancer 30(5):614-619, Sep 2012

El estudio determinó los cambios metabólicos y angiogénicos que tienen lugar durante una terapia hormonal neoadyuvante, mediante el análisis de imágenes de resonancia magnética con espectroscopia y contraste dinámico.

En los últimos años, la terapia de privación hormonal (TPH) ha sido más utilizada como tratamiento neoadyuvante del carcinoma de próstata (CP) no metastásico. Sin embargo, su óptima utilización sigue siendo un tema discutible, ya que aún no se han definido cuáles son los mejores agentes ni el tiempo de duración de tratamiento más adecuados. Su asociación con la radioterapia demostró mejores resultados en términos de supervivencia libre de progresión y recurrencia. Dentro de los posibles métodos no invasivos que permiten monitorizar la respuesta terapéutica, el antígeno prostático específico (APE) es el marcador biológico más utilizado.

Recientemente, varios estudios subrayaron la alta precisión diagnóstica de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) 1H (1H-ERMN) y de las técnicas de imágenes mejoradas por contraste dinámico (DCEMR) en el manejo del CP. La ventaja de la ERMN es que provee información metabólica sobre las distintas sustancias características del tejido prostático. La DCEMR se basa en la valoración de la neoangiogénesis tumoral.

El objetivo del presente estudio fue determinar los cambios metabólicos y angiogénicos que se producen a lo largo del tiempo durante la TPH neoadyuvante del CP, mediante análisis de la ERMN y DCEMR.

Materiales y métodos

El presente fue un estudio prospectivo de una población con diagnóstico de CP no metastásico que recibió TPH adyuvante previa a la radioterapia conformada tridimensional. De enero de 2007 a mayo de 2010, se incluyeron 430 casos a los que se les realizó ERMN y DCEMR.

El estudio en particular analizó el uso de ERMN/DCEMR en 20 pacientes consecutivos con CP no metastásico que recibieron terapia neoadyuvante durante 6 meses con análogos de la LHRH. Los criterios de inclusión fueron adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente y enfermedad en estadio T2/3 N0 M0. Los estudios por imágenes se realizaron en el momento inicial o basal (pretratamiento) y a intervalos regulares (semanas 4, 12 y 24) durante la TPH. Se midió el APE basal en los mismos intervalos semanales dentro de las 24 horas previas a realizar las imágenes.

Resultados

Todos los participantes completaron los 6 meses de tratamiento neoadyuvante. Las ERMN/DCEMR durante la TPH no permitieron demostrar asociaciones estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes, los niveles de APE pretratamiento y la puntuación de Gleason de la biopsia.

ERMN

Se observó una pérdida significativa de todos los metabolitos prostáticos durante la TPH, lo que resultó en una atrofia metabólica. El tejido prostático sano demostró altos niveles de citrato y niveles intermedios de colina y radio. La cantidad y la variación dependiente del tiempo de los metabolitos durante la TPH difirieron significativamente entre el tejido sano y neoplásico, a corto y mediano plazo, pero no a largo plazo.

Los pacientes mostraron variaciones individuales en la respuesta metabólica a la TPH. Se observó que la atrofia metabólica fue completa a las 24 semanas en el 30% de los casos, pero que a las 4 semanas fue del 0%, y del 10% a las 12 semanas.

La presencia de atrofia metabólica se correlacionó con los niveles de APE plasmático. Los pacientes con niveles detectables de citrato presentaron valores de APE mayores que quienes presentaban citrato indetectable. En todos los pacientes con atrofia metabólica se observaron niveles de APE por debajo de los 0.4 ng/ml. No obstante, no todos los pacientes con esos valores plasmáticos de APE mostraron atrofia metabólica completa.

DCEMR

Durante la TPH sólo se observaron variaciones significativas en el tiempo hasta la aparición de la señal potenciada y en el tiempo transcurrido hasta la aparición del máximo, pero no en el máximo de la potenciación. El tejido sano basal mostró valores mayores de los dos primeros, y menores del tercero,

cuando se lo comparó con el tejido neoplásico. A la semana 4, sólo aumentó de manera significativa el tiempo transcurrido hasta el máximo, mientras que, en las semanas 12 y 24, también se observó un incremento del tiempo de aparición de la señal potenciada.

Discusión

Los autores del presente estudio sugirieron que la combinación ERMN/DCEMR es un método no invasivo válido para conocer los efectos de la neoadyuvancia con TPH sobre el tejido prostático. Demostraron que durante los 6 meses de TPH hubo una pérdida dependiente del tiempo de los metabolitos prostáticos y una modificación de los parámetros angiogénicos dinámicos, cambios que comenzaron al mes, pero que sólo resultaron significativos al tercer mes. Se obtuvo mayor información de la ERMN que de la DCEMR y, a los 6 meses, un 30% de los casos alcanzó la atrofia metabólica completa. Las modificaciones observadas en las imágenes se correlacionaron de modo significativo con los niveles plasmáticos de APE durante el tratamiento. En todos los casos en los que se observó atrofia metabólica, los niveles de APE fueron menores de 0.4 ng/ml.

Dentro de las ventajas del estudio se señala el hecho de que se trató de un ensayo prospectivo que evaluó las modificaciones de la RMN durante el tratamiento a distintos intervalos y el uso de la combinación ERMN/DCEMR.

Como en otros estudios, se observaron variaciones individuales de la respuesta metabólica a la TPH, lo que da sustento a la posibilidad de diseñar estrategias terapéuticas neoadyuvantes específicas, a través de la información objetiva brindada por métodos de imágenes no invasivos. La atrofia metabólica completa se reflejó en los niveles de APE, por lo que puede ser también un indicador de respuesta fiable, así como de la necesidad de introducir cambios en la estrategia terapéutica.

El presente estudio fue el primero descrito en la bibliografía que combinó ERMN/DCEMR en este tipo de pacientes. La DCEMR permite valorar las modificaciones angiogenéticas en el tejido tumoral. Existen cambios vasculares que son patognomónicos de malignidad, como la estructura caótica, los puentes arteriovenosos y el aumento de la permeabilidad. Adicionalmente, la mayor cantidad de espacio intersticial en el tejido neoplásico se traduce en mayor difusión del material de contraste.

Conclusión

La medición de los niveles plasmáticos de APE es, en la actualidad, el método de elección para evaluar la eficacia de la TPH en pacientes con CP. Para individualizar las estrategias neoadyuvantes previas al tratamiento definitivo, la combinación de ERMN/DCEMR representa un método no invasivo para analizar la eficacia dependiente del tiempo de la TPH.

2 - Genómica del Cáncer de Pulmón de Células Escamosas

Rooney M, Devarakonda S, Govindan R

Washington University School of Medicine, St. Louis; Saint Luke's Hospital, Kansas City; EE.UU.

[Genomics of Squamous Cell Lung Cancer]

Oncologist 18(6):707-716, Jun 2013

El 30% de los cánceres de pulmón de células no pequeñas pertenece al subtipo histopatológico de carcinoma de células escamosas; por el momento, no se ha aprobado agente terapéutico alguno dirigido contra blancos moleculares específicos en este tumor. Sin duda, la identificación de las aberraciones genéticas más frecuentes tendrá consecuencias clínicas importantes.

El cáncer de pulmón (CP) representa la principal causa de muerte por cáncer en el mundo; el 85% de los CP es de células no pequeñas (CPCNP) y el 20% a 30% de ellos corresponde a carcinoma de células escamosas (CCE). Se considera que tal como ocurre en los CCE del cuello uterino, los CCE pulmonares (CCEP) progresan desde la displasia hasta las lesiones invasivas en el transcurso de varios años.

El pronóstico de los pacientes con CCEP metastásico sigue siendo desfavorable, dado que los esquemas convencionales de quimioterapia sólo se asocian con efectos limitados. El proyecto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) tiene por finalidad identificar las aberraciones genéticas subyacentes en los diferentes tipos de tumores, incluso en el CCEP. El 64% de las muestras analizadas expresó mutaciones genéticas que son o podrían ser el objetivo de nuevas terapias dirigidas.

Alteraciones moleculares en el CCEP

La transformación celular maligna por lo general es consecuencia de la pérdida de genes supresores tumorales o de la ganancia de regiones cromosómicas selectivas con oncogenes. Las pérdidas alélicas más comunes en el CCEP se producen en los cromosomas 3, 5, 9, 13 y 17; muchas de ellas incluyen genes supresores tumorales, tales como el *TP53*, *RB1* y *APC*. En el caso del CCEP, la amplificación de 3q y las pérdidas alélicas en las regiones cromosómicas 3p y 9p son particularmente importantes.

Región cromosómica 3q

La información disponible sugiere fuertemente que la amplificación selectiva de 3q cumple un papel etiopatogénico decisivo en el CCEP; de hecho, representa una de las alteraciones moleculares más importantes y significativas. En el 86% de los CCEP se encontraron amplificaciones, en comparación con sólo el 21% en las muestras de adenocarcinomas. En un estudio longitudinal en el que los sujetos fueron sometidos a broncoscopia de vigilancia, ninguno de los pacientes con lesiones de bajo grado presentó amplificación de la región 3q, un fenómeno que se produjo en todos los participantes con tumores de alto grado. En general, todos los pacientes con lesiones de alto grado y amplificación de 3q presentaron, posteriormente, cáncer invasivo.

Región cromosómica 3p

Al menos dos grupos refirieron pérdidas alélicas en la región 3p en pacientes con CP. En esta región se localizan numerosos genes supresores tumorales. El trastorno genético es más común en los CCEP, en comparación con los adenocarcinomas, y también en las etapas precoces del proceso tumoral. En un estudio se comprobaron pérdidas alélicas en el 78% de las lesiones preneoplásicas y en el 96% de las muestras de CP. En otro ensayo, en el que se valoraron las alteraciones epigenéticas específicas de 3p, las muestras de CCEP fueron las lesiones que con mayor frecuencia tuvieron hipermetilación de la región.

Región cromosómica 9p

El TCGA reveló deleciones de los *loci* genéticos 9p21.3, 9p24.1 y 9p13.1 en el CCEP. Estas regiones incluyen genes supresores tumorales (*CDKN2A* y *PTPRD*). Las alteraciones del *CDKN2A* parecen producirse precozmente, en el proceso tumoral. El gen, señalan los autores, codifica dos proteínas que ejercen un papel regulador decisivo en el ciclo celular: p16INK4a y p14ARF. Dos estudios mostraron la inactivación epigenética de p16INK4a en el CCEP, especialmente en sujetos fumadores. Por su parte, la hipermetilación de la región promotora de p16INK4a se asociaría con la progresión histológica del CCEP (17% en la hiperplasia de células basales, 24% en la metaplasia escamosa y 50% en el carcinoma *in situ*). En el 72% de las 178 muestras de CCEP estudiadas en el TCGA se detectó inactivación de *CDKN2A* por metilación u otras alteraciones. El gen *PTPRD* codifica una proteína tirosinfosfatasa que cumple un papel esencial en la señalización celular, vía STAT3. Su inactivación parece frecuente en diversos tumores, por ejemplo, en los glioblastomas, los CCE de cabeza y cuello y los CCEP.

Alteraciones en el número de copias somáticas

En muestras de CCEP se han identificado 323 alteraciones en el número de copias somáticas; la amplificación selectiva de 50 genes se considera significativa.

SOX2 (*sex determining region Y [SRY]-box 2*). El gen *SOX2* se localiza en la región 3q, parece un oncogén clave en esta región y participa en la organogénesis pulmonar. Un estudio en ratones mostró que la expresión excesiva de *SOX2* se asocia con trastornos en la ramificación de los bronquios. La expresión exagerada de *SOX2* promueve la expresión de marcadores de las células escamosas, tales como p63 y queratina 6. Por ende, el gen participaría en la transformación escamosa del CP. Entre otras funciones, el gen *SOX2* promueve la reprogramación de las células diferenciadas en células pluripotentes. En aproximadamente el 20% de las muestras de CCEP se encontró amplificación de *SOX2*.

FOXP1. Este gen tiene una participación decisiva en el desarrollo del esófago y de los pulmones. Se localiza en la región 3p, por lo general ausente en el CCEP. El gen se asocia con funciones supresoras e inductoras tumorales; por ejemplo, en un estudio, la expresión excesiva de *FOXP1* en el CPCNP se asoció con mejor

supervivencia. La expresión de *FOXP1* parece ser inferior en los CCEP, en comparación con los adenocarcinomas. El 4% de las muestras evaluadas por el TCGA mostró inactivación de *FOXP1*.

PDGFRA. La amplificación de la región 4q12 se observó en el 8.7% de las muestras de CCEP. La región alberga los genes *PDGFRA* y *KIT*, habitualmente mutados en los tumores del estroma gastrointestinal. El *KIT* mutado es el objetivo terapéutico del imatinib, en tanto que diversos inhibidores, entre ellos, el sunitinib, el pazopanib, el cediranib y el nintedanib, actúan sobre el *PDGFRA*. Todos ellos están siendo evaluados en el CPCNP.

El sunitinib es un inhibidor de la tirosinquinasa (TKI [*tyrosine kinase inhibitor*]) aprobado por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal resistentes al imatinib, de los tumores neuroendocrinos pancreáticos y del carcinoma avanzado de células renales. En la actualidad se analiza el papel del sunitinib como terapia de mantenimiento en el CPCNP. En un estudio, el pazopanib, un TKI múltiple, se asoció con reducción importante del volumen del CPCNP en 30 de 35 pacientes. El cediranib también indujo cambios alentadores; sin embargo, la toxicidad fue grave. El nintedanib es un TKI de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular, de los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y de los receptores del factor de crecimiento fibroblástico. Son muy esperados los resultados de los trabajos actualmente en marcha con este agente en pacientes con CPCNP.

NFE2L2, *KEAP1* y *CUL3*. El gen *NFE2L2* codifica el factor de transcripción NRF2 (factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide). La expresión de *NRF2* aumenta durante el estrés; el gen modula la síntesis de antioxidantes, las bombas de flujo de los fármacos y las enzimas que participan en la desintoxicación de los xenobióticos. Por lo tanto, la expresión exagerada de *NRF2* permite que las células neoplásicas sobrevivan en ambientes adversos. El gen *KEAP1* regula en forma negativa la actividad de NRF2 al inducir su degradación. Se han detectado mutaciones funcionalmente importantes de la proteína KEAP1 en el CPCNP. El gen *CUL3* es un miembro del complejo de la ligasa E3 y también interviene en la degradación de NRF2. La menor actividad de *KEAP1* o *CUL3* se asocia con acumulación intracelular de NRF2. Se observaron alteraciones en las vías antioxidantes mediadas por el NRF2 en el 34% de las muestras de CCEP. La mayor expresión de NRF2 en el CPCNP y la menor expresión de *KEAP1* en el CCEP se correlacionaron con supervivencia desfavorable.

EPHB3 y *BCL2L1*. El sistema de señalización *Eph-ephrin* interviene en múltiples funciones celulares. Los genes *EPHB3*, *EPHA2* y *EPHA3* están frecuentemente alterados en el CP. La expresión exagerada de *EPHB3* se asociaría con el fenotipo metastásico en el CPCNP; sin embargo, se requiere comprender mejor el papel del sistema en la génesis del CP.

El gen *BCL21* se relaciona con la supervivencia al inhibir la apoptosis celular. En aproximadamente el 5%

de las muestras de CCEP se encontró amplificación de *BCL2L1*.

Mutaciones

En 178 muestras de CCEP, el TCGA reveló 48 690 mutaciones en 18 863 genes; 10 de ellas fueron particularmente frecuentes: *TP53*, *CDKN2A*, *PTEN*, *PIK3CA*, *KEAP1*, *MLL2*, *HLA-A*, *NFE2L2*, *NOTCH1* y *RB1*. Las mutaciones de los genes *DDR2* y *FGFR2* sólo se observaron en las muestras de CCEP de sujetos fumadores, en tanto que las de *EGFR*, *MET* y *PIK3CA* fueron más comunes en los tumores de pacientes no fumadores.

TP53, *MDM2* y *RB1*. *TP53* es un gen supresor de tumores, localizado en el cromosoma 17, en tanto que la proteína p53 ejerce un papel fundamental en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. En casi todos los tipos de tumores se comprobó la pérdida de expresión de p53, mientras que el índice de mutaciones en el CCEP fue de aproximadamente el 90%. La proteína MDM2 regula en forma negativa la p53 al bloquear el dominio de activación N-terminal. En diversos tumores, entre ellos, el CP de células pequeñas, se comprobó la expresión exagerada de MDM2. El gen *RB1* regula el ciclo celular y su inactivación se describió en el 7% de los CCEP.

TP63. La isoforma TA-TP63 funciona como un supresor de tumores, en tanto que la deltaN-p63 o p40 es prooncogénica. La p40 es una isoforma truncada de la p63 que interviene en la inactivación de las proteínas supresoras tumorales p53 y TA-p63. La isoforma p40 fue la predominante en el 89% de los CCEP.

PIK3CA. El gen *PIK3CA* es uno de los que se encuentran alterados con mayor frecuencia en los cánceres. La amplificación de *PIK3CA* se relaciona con el subtipo histológico escamoso, el sexo masculino y el hábito de fumar. Las mutaciones del gen *PIK3CA* fueron algunas de las observadas con mayor frecuencia en el CCEP.

PTEN. El gen *PTEN* es un supresor de tumores, frecuentemente alterado en el cáncer. La inactivación del gen induce un incremento de la señalización AKT; por lo general, los CPCNP expresan simultáneamente mutaciones de *PTEN* y *TP53*. La inactivación de *PTEN* es frecuente en los CCEP; por lo general, aparecen en las etapas precoces de la enfermedad. La pérdida del gen *PTEN* aumenta la capacidad de metástasis. Actualmente, se investiga el papel de los inhibidores de *PIK3CA* y *AKT* en el CPCNP y el CCE metastásico.

EGFR. Las mutaciones del gen *EGFR* son más comunes en las muestras de CCEP de pacientes no fumadores. A diferencia de los adenocarcinomas, las deleciones del exón 19 y las mutaciones del exón 21 no son frecuentes en los CCEP. Diversos estudios refirieron una asociación entre el *EGFR* mutado y la evolución más favorable en respuesta a los TKI *EGFR*; sin embargo, los pacientes con CCEP tratados con estos agentes han tenido una evolución más desfavorable en comparación con los sujetos con adenocarcinomas.

La mutación *EGFR* vIII se asocia con los gliomas y se refirió en el 5% de las muestras de CCEP; el trastorno se relacionó con menor respuesta al cisplatino y al cetuximab en los CCE de cabeza y cuello. Además, los tumores que expresan la mutación *EGFR* vIII son 40 veces más resistentes al tratamiento con gefitinib y erlotinib.

DDR2. Representa una mutación potencialmente objetivo en el CCEP. En un estudio, el dasatinib indujo la muerte celular en líneas celulares de CCEP con *DDR2* mutado. El fármaco, sin embargo, se asocia con toxicidad grave.

FGFR1. El *FGFR1* participa en la mitosis, la diferenciación celular y la angiogénesis. La amplificación del gen se comprobó en el CCEP de sujetos fumadores. Los resultados de un estudio sugieren que el bloqueo del *FGFR1* podría ser útil en el CCEP.

ERBB2. El *ERBB2* es un protooncogén localizado en el brazo largo del cromosoma 17 que codifica el receptor de la tirosinquinasa *HER2/neu* de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico. La expresión exagerada de *HER2* es muy común en diversos tumores, por ejemplo, en el cáncer de mama, de ovarios, gástrico y de las glándulas salivales. Se encontraron mutaciones en el 4% de las muestras de pacientes con CP, de tipo adenocarcinoma en todos los casos. El gen participaría en la resistencia de los CP a los agentes dirigidos contra el *EGFR*.

NF1. El gen de la neurofibromina 1 se localiza en la región cromosómica 17q; tiene una participación decisiva en el desarrollo de las células epidérmicas y actúa como supresor tumoral al inhibir el RAS. Se han referido mutaciones del *NF1* en el CPCNP y en el CP de células pequeñas y es posible que ejerza un papel importante en la etiopatogenia del CCEP por su función en el desarrollo de las células epidérmicas. En el TCGA, el 11% de las muestras tuvo inactivación de *NF1*.

NOTCH1. Interviene en la embriogénesis y en el control de la diferenciación celular. Más del 50% de los casos de leucemia linfoblástica aguda de células T se asocia con mutaciones de activación del gen. Se encontraron mutaciones del gen en el 8% de los CCEP.

HLA-A. Los antígenos del sistema de histocompatibilidad de clase I son codificados en el cromosoma 6; se han referido mutaciones con pérdida de la función en el CCEP, un mecanismo por el cual las células tumorales evitarían los sistemas inmunológicos de defensa.

MLL2. Su expresión está exagerada en numerosos tumores, entre ellos, los meduloblastomas, el cáncer de mama, el cáncer de colon y los linfomas no Hodgkin. También se detectó *MLL2* mutado en el CCEP.

Otras alteraciones genéticas

Se identificaron cuatro subtipos de CCEP según la expresión de ARN mensajero: clásico, primitivo, basal y secretor. El primero de ellos fue el más frecuente (36% de las muestras del TCGA) y se observa esencialmente en los hombres fumadores

y en los tumores con mayor expresión de genes involucrados en el metabolismo de los xenobióticos y de los genes de la región 3q (*SOX2*, *TP63* y *PIK3CA*). El tipo primitivo (15%) se caracteriza por la proliferación celular rápida, la escasa diferenciación y la supervivencia más adversa, en tanto que el subtipo basal (25%) se relaciona con un fenotipo bien diferenciado. El subtipo secretor (24%) se asocia con alteraciones en los genes que participan en las respuestas inmunitarias y en la producción de mucina y surfactante.

En el CPCNP y, especialmente, en los adenocarcinomas, se describieron translocaciones en los genes *ALK*, *RET* y *ROS1*. El crizotinib es un agente terapéutico dirigido contra estas anomalías. La alteración epigenética por metilación diferencial de los genes es común en el CCEP.

Conclusiones

En el contexto del TCGA se analizarán más de 500 muestras de pacientes con CCEP y sus resultados ayudarán a comprender los mecanismos moleculares involucrados en la aparición y la evolución de este tipo de tumor y a crear agentes terapéuticos dirigidos contra objetivos específicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resic.php/138550

3 - Mutaciones del *BRAF* en el Melanoma y en el Cáncer Colorrectal: la Misma Mutación Oncogénica con Diferentes Fenotipos Tumorales y Consecuencias Clínicas

Sclafani F, Gullo G, Sheahan K, Crown J

St. Vincent's University Hospital, Dublin, Irlanda

[*BRAF Mutations in Melanoma and Colorectal Cancer: A Single Oncogenic Mutation with Different Tumour Phenotypes and Clinical Implications*]

Critical Reviews in Oncology Hematology 87(1):55-68, Jul 2013

Las mutaciones del BRAF son frecuentes en ciertos tumores, por ejemplo, en los melanomas y algunos tipos de cáncer colorrectal; sin embargo, el papel etiopatogénico en la génesis tumoral difiere en cada caso, un fenómeno que se refleja en las distinciones en la respuesta a los inhibidores del BRAF mutado.

Aunque en los últimos años creció en forma sustancial el conocimiento acerca de los mecanismos involucrados en el inicio y la progresión de los tumores, la importancia de muchas mutaciones genéticas aún no se ha determinado. El RAF es un oncogén que codifica una serina/treonina proteinquinasa que participa en la cascada de señalización intracelular MAPK. El *BRAF* es uno de los mecanismos efectores del RAS. La identificación de mutaciones del *BRAF* en diversos tumores motivó gran interés por el papel de la proteinquinasa en la génesis tumoral, así como también

para la creación de agentes biológicos específicos. Las mutaciones del *BRAF* se asocian con la activación de la cascada MEK/ERK, el crecimiento tumoral y la angiogénesis.

Se estima que aproximadamente el 8% de los tumores de los seres humanos alberga mutaciones en el gen *BRAF*; sin embargo, la frecuencia varía considerablemente según el tipo de cáncer. Los melanomas, los cánceres papilares y anaplásicos de la glándula tiroides y los cánceres colorrectales son los tumores que, con mayor frecuencia, expresan mutaciones del *BRAF*.

En el presente estudio, los autores revisaron el papel de las mutaciones del *BRAF* en el melanoma y en el cáncer colorrectal.

Prevalencia de las mutaciones del *BRAF* y tipos de mutaciones

Melanoma

Los melanomas son los tumores asociados con la mayor frecuencia de mutaciones del *BRAF*; en un estudio, el 59% de las líneas celulares de melanomas y el 66% de los melanomas expresaron estas mutaciones. En la mayoría de los casos, la mutación consistió en la sustitución de una única base (T1796A), responsable del reemplazo de valina por ácido glutámico en posición 600 (V600E) en el segmento de activación. En diversos estudios, la frecuencia de mutaciones del *BRAF* en los melanomas fue del 27% a 68%. La sustitución V600E fue la más común (60% al 100% de todas las mutaciones).

Cáncer colorrectal

Las mutaciones del *BRAF* son menos frecuentes en los cánceres colorrectales, en comparación con los melanomas. Sin embargo, en similitud con éstos, la mutación V600E es la más común. Los estudios más recientes confirmaron la baja frecuencia de mutaciones del *BRAF* en estos tumores (5% a 22% de los casos); la expresión, sin embargo, sería particularmente alta en algunos tipos de tumores colorrectales.

Papel del *BRAF* en el inicio y la progresión tumoral

Melanoma

La elevada frecuencia de mutaciones del *BRAF* en los nevos comunes y displásicos (67% a 82%) generó dudas acerca del papel etiopatogénico de estas alteraciones en los melanomas. Posiblemente, añaden los autores, las mutaciones del *BRAF* representen las primeras alteraciones genéticas involucradas en la transformación de los melanocitos y, *per se*, no serían suficientes para la aparición de melanomas, proceso en el cual participarían otros eventos moleculares. Por el contrario, los resultados de algunos estudios sugirieron que las mutaciones del *BRAF* no estarían involucradas en el origen de los melanomas, sino en las etapas tardías del desarrollo tumoral. Sea cual fuere el caso, la información en conjunto indica que las mutaciones del RAS y del *BRAF* son mutuamente excluyentes. Por lo tanto, si bien la vía de la MAPK desempeñaría un papel decisivo en la etiopatogenia de los melanomas,

otros trastornos moleculares complementarios parecen participar en el inicio y la progresión de los tumores. Las mutaciones del *BRAF* no se vincularían con la susceptibilidad para los melanomas; de hecho, 2 estudios que analizaron los trastornos genéticos en melanomas familiares y en melanomas primarios múltiples no revelaron mutaciones en la línea germinal del *BRAF*. Los ensayos preclínicos sugirieron que estas mutaciones serían letales. Recientemente, empero, se comprobó que la mutación V600G del *BRAF* se asocia con el síndrome cardio-facio-cutáneo.

Cáncer colorrectal

Las mutaciones del *BRAF* también serían eventos precoces en la aparición de los cánceres colorrectales; estas mutaciones se detectan no sólo en las células malignas, sino también en las células de las lesiones premalignas. Las mutaciones del *BRAF* caracterizan a los tumores colorrectales serrados (en sierra dentada), relacionados con un proceso tumoral distinto al involucrado en los carcinomas colorrectales comunes.

Las mutaciones del *KRAS* se detectan con mayor frecuencia en los adenomas convencionales; en cambio, las mutaciones del *BRAF* son características de los pólipos aplanados, en sierra dentada. Diversos estudios revelaron que entre el 6% y 85% de los pólipos hiperplásicos, el 20% a 100% de los pólipos mixtos y el 20% a 100% de los adenomas serrados expresan mutaciones del *BRAF*, en comparación con sólo el 0% a 5% de los adenomas convencionales. Una revisión sistemática reciente reveló una alta concordancia (98%) en las mutaciones del *BRAF* entre los tumores primarios y metastásicos.

En el cáncer colorrectal, las mutaciones del *BRAF* se relacionan fuertemente con dos hallazgos moleculares: el genotipo de metilación (CIMP [*CpG island methylator phenotype*]) y la inestabilidad de microsatélites (MSI [*microsatellite instability*]). Se comprobó que entre el 11% y 76% de los tumores con MSI expresan mutaciones del *BRAF*, en comparación con sólo el 0% a 15% de los tumores con estabilidad de microsatélites (MSS [*microsatellite stable*]). Las correlaciones entre el estado *BRAF* y MSI sugieren que las mutaciones del *BRAF* son consecuencia de deficiencias en el sistema de reparación de bases mal pareadas (*mismatch repair*). En conjunto, los datos avalan la teoría de que la hipermetilación del ADN en los tumores CIMP+ o la pérdida de otros genes de vigilancia predispondrían a la aparición de mutaciones del *BRAF*. Tal como ocurre en los melanomas, en los cánceres colorrectales, las mutaciones *BRAF* y *KRAS* habitualmente son excluyentes.

Mutaciones del *BRAF* y fenotipo tumoral Melanoma

En general, los pacientes con melanomas que expresan *BRAF* mutado son de menor edad (< 55 a 60 años en promedio) en comparación con aquellos con el gen salvaje; las diferencias podrían asociarse con el patrón individual de exposición al sol. De hecho, el daño cutáneo asociado con la exposición crónica a la

luz solar se ha correlacionado con los melanomas, sin mutaciones del *BRAF*. En estos tumores, la incidencia de mutaciones del *BRAF* es de sólo 8% a 31%. Por el contrario, los melanomas asociados con *BRAF* mutado por lo general aparecen en individuos jóvenes con antecedentes de exposición precoz, pero intermitente, al sol. En concordancia, la mayor frecuencia de melanomas con mutaciones del *BRAF* se produce en el tronco (43% a 65%) y sólo una minoría se localiza en cabeza y cuello o en las extremidades. La mayoría de los grupos encontró una correlación entre las mutaciones del *BRAF* y los melanomas nodulares. En cambio, no se han observado vinculaciones importantes entre las mutaciones del *BRAF* y otras características clínicas y anatomopatológicas, tales como el espesor tumoral, el índice de proliferación, la invasión vascular y la densidad microvascular. Sin embargo, los resultados de los distintos trabajos al respecto no han sido homogéneos.

Cáncer colorrectal

La incidencia de mutaciones del *BRAF* en el cáncer colorrectal es más alta en los pacientes de mayor edad y en las mujeres; estas asociaciones, no obstante, no fueron referidas por todos los grupos. Por lo general, las mutaciones del *BRAF* son más frecuentes en los tumores del colon derecho (57% a 89% en comparación con 11% a 43% en otras localizaciones). La incidencia de mutaciones del *BRAF* en los tumores proximales al ángulo esplénico del colon es de 15% a 47%, respecto de 3% a 17% en las lesiones del colon descendente. Las mutaciones del *BRAF* sólo se detectan en el 0% a 2% de los cánceres de recto. Las mutaciones del *BRAF* son más comunes en los tumores levemente diferenciados y en las lesiones mucinosas; los tumores de alto grado expresan estas mutaciones con una frecuencia 2 a 5 veces más alta respecto de los tumores de bajo grado (20% a 51% en comparación con 5% a 17% en los tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados). Los tumores mucinosos expresan mutaciones del *BRAF* con una frecuencia del 22% a 67%, en comparación con 6% a 21% en otros tipos de tumores.

Mutaciones del *BRAF* como factor pronóstico y como objetivo terapéutico

Melanoma

La mayoría de los estudios al respecto fue de diseño retrospectivo e incluyó muestras heterogéneas de pacientes. En un trabajo, los sujetos con melanomas y *BRAF* mutado tuvieron una respuesta significativamente más corta luego del tratamiento con quimioterapia e inmunoterapia, respecto de aquellos con tumores sin mutaciones del *BRAF* (3.4 y 9.8 meses, respectivamente). En otro estudio, las mutaciones del *BRAF* predijeron la respuesta al tratamiento. En una investigación en 54 pacientes con melanomas y compromiso de los ganglios linfáticos, la presencia de las mutaciones V600E y V600F en las muestras ganglionares se asoció de manera significativa con el riesgo de metástasis viscerales. En otro estudio, los participantes con melanomas con mutaciones del

BRAF presentaron, con mayor frecuencia, metástasis hepáticas (41%) y en múltiples órganos (70.4%), en comparación con los pacientes sin mutaciones del *BRAF* (13% y 37.5%, respectivamente). Sin embargo, otros trabajos cuestionaron el pronóstico desfavorable asociado con estas mutaciones. Por ejemplo, en un trabajo en 89 sujetos no se encontraron correlaciones entre el genotipo y la evolución. En otro ensayo en 197 pacientes con melanomas en estadio IIIc o IV, la presencia de mutaciones del *BRAF* tampoco predijo el intervalo libre de enfermedad, desde el momento del diagnóstico hasta la aparición de metástasis. No obstante, los pacientes sin mutaciones del *BRAF* presentaron una supervivencia sustancialmente más prolongada (46.1 meses en comparación con 11.1 meses en los sujetos con *BRAF* mutado). En otra investigación en 200 muestras de melanomas (114 de tumores primarios y 86 de metástasis), la presencia de mutaciones del *BRAF/NRAS* no afectaron en forma negativa la supervivencia libre de progresión o la supervivencia general. Sin embargo, las mutaciones en las muestras de las metástasis predijeron el pronóstico desfavorable.

El sorafenib es un inhibidor de la tirosinquinasa que se administra por vía oral, que inhibe al *BRAF* natural, al *BRAF* con la mutación V600E y al CRAF. Sin embargo, el agente se asocia con muy poca actividad antitumoral en los pacientes con melanoma avanzado.

El vemurafenib es un fuerte inhibidor del *BRAF* mutado (V600E) que se ha asociado con resultados alentadores en los estudios preclínicos y en los primeros ensayos de fase III. Los índices de respuesta general en los pacientes con melanomas con mutaciones del *BRAF* fueron del 62% a 81%, significativamente más altos que los observados en general con el tratamiento con dacarbazina o interleuquina 2 (de sólo 10% a 20%).

En un análisis del estudio en fase III BRIM-3 se confirmaron los resultados favorables del tratamiento con vemurafenib, en términos de la supervivencia (reducción relativa del riesgo de mortalidad y de la mortalidad o la progresión de la enfermedad del 63% y 74%, respectivamente). Diversos estudios posteriores confirmaron los buenos resultados asociados con el uso de este agente y con la terapia con dabrafenib, un nuevo inhibidor de *BRAF*. Sin embargo, la respuesta a los inhibidores de *BRAF*, por lo general, es de corta duración pero surge resistencia de manera invariable. En este contexto, recientemente se comunicaron resultados alentadores con el tratamiento con dabrafenib más trametinib, un inhibidor de MEK. El esquema mencionado también parece ventajoso en términos de la toxicidad y el retraso de la aparición de resistencia a la inhibición del *BRAF*.

Cáncer colorrectal

La influencia de las mutaciones del *BRAF*, en términos terapéuticos, ha sido más difícil de definir en el cáncer colorrectal como consecuencia de otras variables pronósticas, tales como la MSI y el CIMP.

En un estudio, la eficacia del cetuximab y del panitumumab, dos inhibidores de los receptores del

factor de crecimiento epidérmico (EGFR [*epidermal growth factor receptor*]) se limitó a los pacientes sin mutaciones *KRAS/BRAF*; otro grupo sugirió que el análisis del *BRAF* podría ser de ayuda para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con estos agentes. Por su parte, en un metanálisis reciente en 376 sujetos de 11 trabajos retrospectivos se demostró la falta de respuesta a los inhibidores del EGFR en los pacientes con la mutación V600E del *BRAF*. Por el contrario, el *BRAF* no predijo la respuesta a la quimioterapia, sola o en combinación con agentes antiangiogénicos.

A diferencia de los resultados en melanomas, la inhibición del *BRAF* no se asoció con resultados favorables en los pacientes con cáncer colorrectal. Sin embargo, el pronóstico adverso conferido por el *BRAF* mutado se limitaría a los cánceres CIMP o con MSS. En los modelos preclínicos, la combinación de inhibidores del *BRAF* con erlotinib o cetuximab, en cambio, se asoció con resultados alentadores.

Conclusiones

Diversas mutaciones específicas tienen gran importancia en términos diagnósticos y terapéuticos; en este contexto, el estudio genotípico se realiza cada vez con más frecuencia en la clínica diaria, ya que en muchas ocasiones permite predecir la probabilidad de respuesta a los nuevos agentes terapéuticos, dirigidos contra objetivos moleculares muy precisos.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138551

4 - ¿Deberían las Pacientes de 70 a 80 Años Recibir Radioterapia luego de la Cirugía Conservadora de la Mama?

Hepel JT, Wazer DE

Brown University, Providence y otros centros participantes; EE.UU.

[Should a Woman Age 70 to 80 Years Receive Radiation after Breast-Conserving Surgery?]

Journal of Clinical Oncology 31(19):2377-2381, Jul 2013

No existen recomendaciones aplicables a todas las mujeres de edad avanzada con cáncer de mama precoz; de hecho, las opciones terapéuticas van desde la simple observación hasta la radioterapia y la terapia endocrinológica posquirúrgicas. La decisión se basa en las características de las pacientes y de los tumores.

Dificultades en el diagnóstico y el tratamiento

La radioterapia representa un componente importante del tratamiento en las mujeres con cáncer de mama (CM) en quienes se realiza cirugía conservadora de la mama; de hecho, numerosos estudios revelaron índices más altos de recurrencias ipsilaterales en las mujeres sometidas exclusivamente a cirugía conservadora sin radioterapia. La radioterapia posquirúrgica mejora el control local de la enfermedad y reduce el riesgo de mortalidad, a juzgar por los hallazgos de un metanálisis

reciente del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG). Sin embargo, el tratamiento local de las mujeres de edad avanzada con CM en estadio precoz sigue siendo tema de debate. En este grupo, la toxicidad asociada con el tratamiento es un aspecto que debe ser considerado en forma especial. No obstante, la edad *per se* no debe ser un factor determinante para la toma de decisiones terapéuticas.

La biología del CM varía sustancialmente en relación con la edad, independientemente de otras características relacionadas con el tumor. La mayor edad se asocia, en forma inversa, con el riesgo de recurrencia local y a distancia y, de manera positiva, con la supervivencia. Es sabido que las mujeres de más de 70 años tienen, por lo general, tumores de bajo grado que expresan receptores para estrógenos (RE); este tipo de tumores tiene una evolución relativamente benigna. Empero, la historia natural puede diferir en ciertas mujeres, de modo tal que es necesario disponer de criterios pronósticos precisos.

Las mujeres de edad avanzada con CM en estadio precoz suelen ser sometidas a cirugía conservadora; posteriormente, pueden ser controladas, tratadas con terapia hormonal, sola o en combinación con radioterapia o recibir sólo radioterapia. La terapia hormonal consiste en la administración de tamoxifeno o inhibidores de la aromataza (IA) durante al menos 5 años. Ambos fármacos se asocian con efectos adversos graves, esencialmente sofocos y eventos tromboticos. El tamoxifeno también aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, mientras que los IA inducen artralgias y osteoporosis. Todos ellos pueden motivar la interrupción prematura del tratamiento. La radioterapia fraccionada estándar consiste en la irradiación total de la mama, en sesiones que se administran cinco veces por semana, durante 6 a 7 semanas. La fatiga y la irritación cutánea son efectos adversos a corto plazo, en tanto que el aumento del riesgo de fracturas de costillas, la neumonitis y el daño cardíaco son complicaciones posibles a largo plazo. Recientemente, se propusieron esquemas abreviados de radioterapia, bien tolerados y asociados con menos efectos adversos. La radioterapia hipofraccionada se concluye en aproximadamente 3.5 semanas. Asimismo, según la *American Society for Radiation Oncology*, las mujeres de edad avanzada con CM de riesgo bajo se consideran aptas para la irradiación parcial acelerada de la mama (IPA), en una semana o menos.

La irradiación total hipofraccionada de la mama es apta para la mayoría de las mujeres de edad avanzada, con excepción de las pacientes con mamas de gran tamaño. Las candidatas a la IPA son las pacientes de más de 60 años con tumores T1N0 unifocales, ER+, sin invasión linfovascular y con márgenes negativos de más de 2 mm. Esta modalidad también parece la preferida en las mujeres con trastornos anatómicos pulmonares o cardíacos, ya que la irradiación total tangencial supone mayor riesgo para estos órganos. La IPA es apropiada para las mujeres con mamas de gran tamaño, ya que en ellas la toxicidad aguda cutánea se minimiza, en comparación con la irradiación total de la mama. Las

preferencias de la paciente deben tenerse en cuenta a la hora de decidir la modalidad de tratamiento.

Resumen de la bibliografía

El metanálisis del EBCTCG de cirugía conservadora de mama reveló una reducción del 50% en la recurrencia tumoral en las mujeres sometidas a radioterapia total de la mama; en cambio, el beneficio sobre la supervivencia sólo se observó en las mujeres que tuvieron una reducción del 10% o mayor del riesgo de recurrencias, en respuesta a la radioterapia.

En las últimas dos décadas se ha prestado especial atención a la identificación de las mujeres que tienen un riesgo suficientemente bajo de fracaso local, de modo tal que es posible omitir la radioterapia, sin consecuencias desfavorables. En el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B21*, 1 009 pacientes de todas las edades, con tumores de menos de 1 cm, RE+, fueron asignadas al tratamiento con tamoxifeno, a radioterapia o a tamoxifeno más radioterapia. En otra investigación en 769 pacientes de más de 50 años, con tumores T1o2N0, RE+, se comparó la eficacia del tratamiento con tamoxifeno y de la radioterapia más tamoxifeno. Ambos trabajos revelaron un aumento superior al 10% en el riesgo de fracaso local entre las mujeres que no recibieron radioterapia.

El estudio del *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) 9343, realizado en pacientes de edad avanzada, demostró una disminución del riesgo de fracaso local en las pacientes que recibieron radioterapia. Sin embargo, la reducción absoluta del riesgo, de sólo 3%, es de relevancia clínica incierta; de hecho, no se comprobaron diferencias entre los grupos en los índices de mastectomía posterior, de metástasis a distancia o de supervivencia general. Por lo tanto, la *National Comprehensive Cancer Network* concluyó que en las mujeres de 70 años o más, con CM RE+ en estadio I, tratadas con antiestrógenos, la radioterapia puede omitirse.

La actualización de los datos del CALGB 9343, luego de una mediana de seguimiento de 12.6 años, reveló que, a los 10 años, las dos terceras partes de las pacientes estaban con vida; el beneficio de la radioterapia sobre los índices de fracaso local persistió (2% en comparación con 10%). Aun así, las ventajas de la radioterapia siguieron siendo de escaso valor clínico en términos de los índices de mastectomía, supervivencia específica o supervivencia general. Por lo tanto, los autores afirman que para estas mujeres la terapia con tamoxifeno sin radioterapia representa una estrategia terapéutica segura y razonablemente eficaz.

Sin embargo, los resultados del CALGB 9343 no son aplicables a la totalidad de las mujeres de edad avanzada con CM en estadio T1N0, RE+. Por ejemplo, en la investigación original no se determinó la importancia del grado tumoral y de la invasión linfovascular en la evolución. El metanálisis del EBCTCG mostró que en las mujeres con tumores T1N0 RE+, el grado tumoral alto se asocia con riesgo sustancialmente más alto de fracaso local. Por lo tanto, ciertas mujeres de edad avanzada tendrían un riesgo

particularmente alto de presentar recidivas locales; en ellas, la radioterapia podría mejorar la evolución en forma considerable. Tampoco se ha establecido el valor de otros parámetros pronósticos, entre ellos, el estado general, la presencia de comorbilidades y el estado de los receptores Her2-*neu*. Además, en el CALGB 9343 no se incluyeron pacientes sometidas exclusivamente a radioterapia u observación y la mayoría de las mujeres de la investigación presentaba bajo riesgo de recurrencia local y sistémica. Por el momento, no se dispone de modelos para predecir el riesgo de recidivas, los índices de adhesión, la toxicidad y la calidad de vida asociados con las distintas opciones terapéuticas posibles para las mujeres con estas características.

Estrategias recomendadas. Conclusiones

Al momento de tomar una decisión terapéutica se deben considerar fundamentalmente la expectativa de vida de las pacientes, las comorbilidades y las características de los tumores. Así, en un extremo se ubican las mujeres con pocas expectativas de supervivencia y en mal estado general, en quienes la observación posquirúrgica parece una estrategia razonable. En cambio, los autores concluyen que en la mayoría de las pacientes de edad avanzada con CM precoz y expectativa de vida superior a los 5 años se puede optar por diversas estrategias de tratamiento posquirúrgico (alguna modalidad de radioterapia, terapia hormonal o ambas opciones), en función de los factores específicos de riesgo y la probabilidad de recurrencia local o sistémica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138548

5 - Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib y Trametinib: Competidores Sinérgicos en el Tratamiento Clínico del Melanoma Maligno con BRAF Mutado

Luke JJ, Hodi FS

Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib, and Trametinib: Synergistic Competitors in the Clinical Management of BRAF Mutant Malignant Melanoma]

Oncologist 18(6):717-725, Jun 2013

El ipilimumab, que modula la actividad de los linfocitos T citotóxicos, el vemurafenib y el dabrafenib, inhibidores del BRAF mutado, y el trametinib, inhibidor de MEK, revolucionaron el tratamiento de los pacientes con melanoma; sin embargo, aún deben definirse los esquemas óptimos de terapia combinada o secuencial para cada paciente.

La aprobación del ipilimumab y del vemurafenib ha cambiado en forma significativa el tratamiento de los pacientes con melanomas, independientemente del estado BRAF, y de los sujetos con melanomas que expresan la mutación BRAF^{V600E}, respectivamente. Ambos fármacos mejoran la supervivencia general

(SG) y están indicados para los pacientes con melanomas irrecesables o metastásicos. Otros agentes en vías de aprobación incluyen el dabrafenib, un inhibidor de BRAF^{V600E}, y el trametinib, un inhibidor de MEK.

La creación del ipilimumab

La inmunoterapia convencional, aunque en general utilizada para el tratamiento de los melanomas, se asocia con eficacia moderada y toxicidad grave. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal enteramente humanizado contra el antígeno de superficie CTLA-4, que bloquea la coestimulación de las células T activadas. La inhibición del CTLA-4 por parte del ipilimumab acentúa las respuestas inmunológicas mediadas por los linfocitos T. Los primeros estudios revelaron que el bloqueo de CTLA-4 con anticuerpos se asociaba con regresión tumoral y en los ensayos clínicos se confirmó la eficacia de este anticuerpo, usado solo o en combinación con otras terapias, por ejemplo, con interleuquina 2. Sin embargo, el fármaco se asocia con un perfil determinado de toxicidad (dermatitis y colitis), posiblemente como consecuencia de la activación inmunológica. En las investigaciones en fase III, la incidencia de estos efectos adversos fue de aproximadamente el 60%; sin embargo, menos del 15% de los pacientes presentó toxicidad de grado 3 o 4.

En 2 investigaciones se analizaron los efectos de la terapia de inducción con ipilimumab seguida del tratamiento de mantenimiento, que consistió en 10 mg/kg cada 3 semanas, por 4 ciclos, seguidos de administraciones cada 3 meses. Se comprobó una relación entre la respuesta y la dosis, con índices de respuesta (IR) inferiores a 11% en los pacientes que recibieron 10 mg/kg. Se registraron efectos adversos en el 27%, 65% y 70% de los pacientes tratados con 0.3, 3 y 10 mg/kg, respectivamente; alrededor del 25% de los pacientes presentó toxicidad de grado 3 o mayor.

La respuesta al ipilimumab difiere de la que se observa luego del tratamiento citotóxico, ya que en el primer caso depende de la actividad del sistema inmunológico. De hecho, el intervalo hasta la regresión tumoral varía de un individuo a otro. Por este motivo, se han introducido criterios de respuesta mediada inmunológicamente y la carga tumoral total es uno de ellos.

En este contexto y con el propósito de analizar la respuesta tardía se realizó un análisis conjunto de 2 trabajos con ipilimumab. Ciento veintitrés de los 227 pacientes tratados con 10 mg/kg del fármaco presentaron enfermedad progresiva a las 12 semanas; 14 de 57 pacientes (11% de aquellos con enfermedad progresiva y 6% de la totalidad de la cohorte) presentaron beneficio clínico retardado, luego del tratamiento con ipilimumab.

Los estudios posteriores en fase III confirmaron estas ventajas y motivaron la aprobación del fármaco por parte de la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. en 2011. El ipilimumab, en dosis de 3 mg/kg

cada 3 semanas (4 dosis), solo o en combinación con la vacuna de glucoproteína 100, mejoró la SG de los pacientes tratados con anterioridad, incluso de aquellos tratados por metástasis cerebrales, respecto de la terapia exclusiva con la vacuna. La mediana de la SG fue de 3.6 meses, pero un subgrupo de pacientes presentó beneficio sostenido hasta 4.5 años después del tratamiento. La toxicidad mediada inmunológicamente fue del 15% en comparación con el 3% en los pacientes que sólo recibieron la vacuna.

En el segundo trabajo se compararon los efectos del ipilimumab en dosis de 10 mg/kg como terapia de inducción más dacarbazina, en comparación sólo con dacarbazina. La mediana de la SG, en el grupo de terapia combinada, fue sustancialmente mayor respecto de los pacientes que sólo recibieron dacarbazina; en el primer grupo también se registraron mejorías en la supervivencia al año y a los 2 y 3 años. La incidencia de toxicidad de grado 3 o 4 fue del 56.3% y 27.5%, en igual orden. La hepatitis fue una manifestación adversa particularmente frecuente en los pacientes que recibieron la terapia combinada.

Los beneficios del ipilimumab sobre la SG cambiaron, sin duda, el tratamiento de los pacientes con melanomas. Sin embargo, debido a que no todos los sujetos se benefician por igual es necesario identificar marcadores predictivos de la respuesta y la toxicidad. Si bien por el momento no se dispone de variable útil alguna en este sentido, el recuento absoluto de linfocitos y las moléculas proangiogénicas merecen mayor investigación. Por ejemplo, un grupo sugirió que el tratamiento combinado con ipilimumab e inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular sería más eficaz, especialmente en los pacientes con niveles basales altos de este factor.

Creación de los inhibidores del BRAF y MEK para el melanoma

Aproximadamente el 50% de los melanomas alberga la mutación BRAF^{V600}. El vemurafenib es un inhibidor específico del BRAF^{V600E}. En un estudio, este fármaco se asoció con IR del 81%. Los efectos adversos consisten en fotosensibilidad, erupciones cutáneas, fatiga y artralgias. El 33% de los pacientes tratados presentó, en forma inesperada, carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel.

El estudio BRIM-2 incluyó a 132 pacientes en total y confirmó un IR del 53% en los sujetos tratados con vemurafenib. El 25% presentó CCE, en su mayoría queratoacantoma.

Por su parte, el BRIM-3 fue un estudio aleatorizado, en fase III, que comparó la eficacia y la seguridad del vemurafenib (960 mg dos veces por día) y de la dacarbazina (1 000 mg/m² cada 3 semanas) en 675 pacientes con melanomas y mutación BRAF^{V600E}. La SG y la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 6 meses fueron del 84% y de 6.9 meses en los pacientes tratados con vemurafenib, en comparación con el 66% y 1.6 mes en los sujetos que recibieron dacarbazina. Los IR fueron de 57% y 9%, en el

mismo orden. En general, los sujetos que recibieron vemurafenib presentaron reducción de la carga tumoral. El 19% de los pacientes asignados a vemurafenib tuvo CCE. Las medianas de la SG fueron de 13.6 y 9.7 meses, en el mismo orden.

El dabrafenib es otro inhibidor de BRAF^{V600}. En un estudio en 184 pacientes con tumores sólidos con expresión de la mutación BRAF^{V600E/K} se comprobó un perfil de toxicidad similar al del vemurafenib; sin embargo, la frecuencia de pirexia fue más alta, en tanto que la incidencia de CCE fue más baja.

En el BREAK-MB se reclutaron 172 pacientes con melanoma y metástasis cerebrales no tratadas o con tratamiento local. La administración de dabrafenib se asoció con un IR de 39.2%. El BREAK-3, una investigación que comparó la eficacia del dabrafenib respecto de la de dacarbazina, confirmó los beneficios asociados con el primero, en términos de la SLP y la SG. La SLP fue de 5.1 y 2.7 meses, respectivamente.

La durabilidad de la respuesta a estos agentes aún es tema de preocupación, ya que la aparición de resistencia es un fenómeno frecuente. Por lo tanto, la mejor comprensión de la biología del sistema RAF de señalización es fundamental para continuar con la investigación de las nuevas terapias biológicas.

El BRAF natural forma dímeros con otras isoformas del RAF (ARAF y CRAF) y, así, activa el sistema de la MAPK. El vemurafenib bloquea esta activación en las células con BRAF no mutado. Sin embargo, la activación corriente abajo de MEK explica la aparición de CCE en el contexto del tratamiento.

La resistencia a los inhibidores de BRAF obedece a tres mecanismos fundamentales: la aparición de nuevas mutaciones de activación en la quinasa, el surgimiento de mutaciones que eluden el bloqueo farmacológico o la activación de otras vías. En la mayoría de los modelos tumorales, el primer mecanismo fue el más importante; en cambio, en los melanomas con mutación del BRAF, el segundo de ellos parece el más relevante. Sin embargo, la información en conjunto sugiere que el bloqueo adicional de MEK podría mejorar la eficacia, retrasar la resistencia y reducir la toxicidad asociadas con la inhibición de BRAF.

El trametinib es un inhibidor selectivo de MEK1/2. En un estudio en fase I en 206 pacientes con tumores sólidos avanzados, el IR fue de 10%. Los efectos adversos más frecuentes fueron la toxicidad cutánea y la diarrea, en tanto que la retinopatía serosa central fue un tipo de toxicidad que limitó la dosis. En un subestudio en 97 sujetos con melanomas se comprobaron IR de 33% y de SLP de 5.7 meses en el subgrupo con BRAF mutado, en comparación con IR de 10% en los individuos con BRAF salvaje. No se registraron casos de CCE. Estos resultados alentadores motivaron el diseño de un estudio en fase III, el METRIC, que comparó el efecto del trametinib con la quimioterapia convencional (dacarbazina o paclitaxel) en 322 pacientes con melanomas y BRAF^{V600E/K}. La SLP fue de 4.8 meses y 1.5 mes, respectivamente. Se detectó toxicidad cardíaca y ocular en el 7% y 9% de los pacientes tratados con trametinib.

Debido a que los mecanismos principales de resistencia a los inhibidores del BRAF suponen la reactivación de la vía MAPK, se ha prestado atención especial a la terapia que combina inhibidores de BRAF y de MEK. Esta modalidad se asoció con una SLP de 4 meses en los pacientes que no habían recibido previamente inhibidores de BRAF y de sólo 1.8 mes en aquellos tratados anteriormente con estos inhibidores. Los IR fueron de 25% y 0%, en el mismo orden.

Por lo tanto, añaden los autores, la inhibición de MEK tendría poca utilidad en los pacientes con progresión de la enfermedad en el contexto de la inhibición de BRAF. En cambio, la combinación de ambos agentes (por ejemplo, dabrafenib más trametinib) parece una estrategia mucho más eficaz.

Ventajas, desventajas y posible efecto sinérgico de la combinación farmacológica

En los pacientes con melanomas asociados con mutaciones del BRAF, el tratamiento con ipilimumab e inhibidores de MAPK se asocia con ventajas y desventajas determinadas. El ipilimumab se relaciona con un IR moderado, pero con beneficio importante sobre la SG; la terapia también permite el control de la enfermedad a largo plazo. Por el contrario, la administración de inhibidores de MAPK se acompaña de IR sustanciales y beneficios en la SG, pero la mediana de la SLP es de sólo 5 a 10 meses. Por lo tanto, la secuencia de la terapia podría tener una importancia decisiva.

En este contexto, algunos grupos, por ejemplo, el panel de expertos de la *Comprehensive Cancer Network*, sugieren el uso de ipilimumab en primera instancia, independientemente del estado del BRAF, ya que el efecto del fármaco se observa en forma tardía. La estrategia propuesta parece particularmente beneficiosa en los sujetos con baja carga tumoral y síntomas leves. Por el contrario, en los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva o con manifestaciones clínicas graves parece necesaria la intervención inmediata para lograr el control de la enfermedad; en este escenario, el vemurafenib sería el agente de elección. La presencia de metástasis cerebrales es otro aspecto que merece atención especial a la hora de decidir el tratamiento; de hecho, se ha demostrado un efecto sinérgico entre el ipilimumab y la radioterapia.

La duración del tratamiento con inhibidores de MAPK es otro aspecto a tener en cuenta. La terapia combinada con ipilimumab e inhibidores del BRAF es especialmente interesante en los pacientes con factores de pronóstico desfavorable. No obstante, cualquiera de las estrategias posibles (inmunoterapia seguida de inhibidores del BRAF cuando se comprueba progresión de la enfermedad, control del tumor con inhibidores del BRAF y terapia posterior con ipilimumab antes de la aparición de resistencia o tratamiento indefinido con inhibidores del BRAF en combinación con otras estrategias) aún debe ser validada en muestras amplias de pacientes.

Conclusiones

La creación del ipilimumab, el vemurafenib, el dabrafenib y el trametinib sin duda revolucionó el

tratamiento de los pacientes con melanomas. Los estudios en marcha y las investigaciones futuras serán de gran ayuda para establecer cuál es el esquema óptimo en cada escenario; por el momento, los autores consideran que la utilización de ipilimumab seguida de inhibidores de MAPK sería una de las estrategias más ventajosas. La posibilidad de lograr el control de la enfermedad a largo plazo y la cinética de la respuesta inmunológica son aspectos determinados que deben analizarse en cada paciente en forma individual. Por ejemplo, en los sujetos con buen estado general, la inmunoterapia seguida de inhibidores de la tirosinquinasa parece la estrategia preferida. En cualquier caso, la utilidad de los inhibidores de BRAF es mayor en los pacientes con enfermedad menos avanzada.



+ Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/138549

6 - Influencia del Tratamiento Locorregional en la Evolución del Cáncer de Mama Metastásico: Revisión

Khodari W, Sedrati A, Belkacemi Y y colaboradores

Université Paris, París y otros centros participantes; Francia

[*Impact of Loco-Regional Treatment on Metastatic Breast Cancer Outcome: A Review*]

Critical Reviews in Oncology Hematology 87(1):69-79, Jul 2013

Los estudios realizados hasta la fecha tienen importantes factores de sesgo, motivo por el cual ha sido difícil establecer conclusiones firmes al respecto. Se esperan los resultados de al menos 3 investigaciones amplias, actualmente en marcha, para responder los interrogantes aún pendientes.

El cáncer de mama (CM) es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres. Afortunadamente, el diagnóstico inicial de enfermedad metastásica no es frecuente, con una incidencia inferior al 6%. En algunas partes del mundo, sin embargo, esta forma de presentación sigue siendo habitual; en estos casos, la mastectomía es el tratamiento ofrecido a más de las tres cuartas partes de las pacientes.

Los avances terapéuticos se reflejan en el incremento sustancial de la supervivencia a los 3 años en las mujeres con CM metastásico (CMM). Aun así, la supervivencia general a los 5 años no supera el 20%.

Pronóstico

La terapia paliativa sistémica ha sido el tratamiento estándar para el CMM; la quimioterapia en dosis altas y el trasplante de células progenitoras no mejoraron la supervivencia general. Sin embargo, en la actualidad se dispone de nuevos fármacos, por ejemplo, los taxanos, el trastuzumab y los inhibidores de la aromatasas, que mejoran la supervivencia libre de progresión. Diversos análisis demostraron una supervivencia general similar

en las pacientes con CMM al momento del diagnóstico y en las mujeres que presentan metástasis recurrentes en el transcurso de los 5 años que siguen al diagnóstico.

En un estudio reciente en 724 pacientes con CM en estadio IV al momento de la detección, tratadas en 3 centros oncológicos de Francia, entre 1987 y 2000, se confirmó la importancia del período en el cual se llevó a cabo la terapia, de modo tal que las nuevas opciones terapéuticas sin duda han mejorado la supervivencia general de estas pacientes.

Aunque el CMM es, *per se*, una enfermedad incurable, algunas mujeres logran una supervivencia relativamente prolongada; en un trabajo, el índice de respuesta completa metastásica, en las pacientes tratadas con esquemas basados en antraciclinas y agentes alquilantes, fue del 16%. Cuarenta y nueve pacientes presentaron remisión completa a los 5 años y 26 mujeres persistían en remisión completa luego de una mediana de seguimiento de 191 meses.

Interacciones entre los tumores primarios y las metástasis: hipótesis biológicas

La extirpación del tumor primario en estadio IV parece acentuar la capacidad de diseminación metastásica. Al menos 2 estudios preclínicos confirmaron estas observaciones. El fenómeno obedecería a la supresión de la inmunidad celular antimetastásica y a la mayor síntesis de factores angiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular. No obstante, estas primeras hipótesis no pudieron ser confirmadas en otros modelos de enfermedad metastásica. De hecho, más recientemente se demostró una asociación entre la reducción del volumen tumoral y la mejor supervivencia.

En 2 estudios en 56 y 1 767 pacientes con CM no metastático, el número de células tumorales circulantes (CTC) aumentó en relación directa con el tamaño del tumor. En ambas investigaciones se comprobó una asociación significativa entre la invasión de los ganglios axilares y la presencia de CTC ($p = 0.002$ y $p = 0.02$, respectivamente). Otro grupo confirmó una asociación sustancial entre el número de CTC y el compromiso de los ganglios linfáticos axilares ($p = 0.001$). En otro estudio se refirió una interacción entre la cantidad de CTC y el estadio TNM posquirúrgico. Cabe destacar, sin embargo, que las metodologías aplicadas para determinar los niveles de CTC han variado significativamente de un trabajo a otro.

En 2 estudios más recientes se constató una mejoría en la supervivencia general de las pacientes con CMM tratadas con cirugía. En conjunto, los hallazgos de los diversos trabajos sugieren que la extirpación del tumor primario parece asociarse con la reducción del número de CTC y, por ende, del riesgo de diseminación metastásica.

La tolerancia en un mecanismo por el cual las células tumorales pueden "escapar" a los sistemas inmunológicos de defensa; las células de ciertos tumores inducen la liberación de citoquinas inmunosupresoras y permiten, de esta forma, la aparición de metástasis.

En modelos murinos se comprobó que la extirpación del tumor primario permite la recuperación inmunológica celular y humoral, probablemente mediante la disminución de la síntesis de citoquinas inmunosupresoras o por la producción de citoquinas con menor capacidad de supresión inmunológica.

En un estudio se comprobó una correlación entre el número de metástasis microscópicas y el nivel de inmunosupresión. Sin embargo, hasta la fecha ningún trabajo confirmó con precisión la teoría de que la resección del tumor primario se asocia con la recuperación inmunológica.

Al menos 2 ensayos evaluaron los efectos de los factores proangiogénicos y antiangiogénicos en distintos modelos preclínicos de diversos tipos de tumores. Un grupo sugirió que el tumor primario sintetiza los dos tipos de factores; posiblemente, la concentración de los factores proangiogénicos sea más alta en el microambiente peritumoral (tumor primario), caracterizado por un índice elevado de neovascularización. Por el contrario, los niveles de los factores antiangiogénicos serían más estables en la circulación; la resección del tumor primario parece suprimir la presión antiangiogénica.

Las células precursoras mesenquimáticas de la médula ósea serían preferentemente reclutadas en el tumor primario, en comparación con las metástasis; sin embargo, dichas células en el estroma podrían inducir la formación de metástasis y su diseminación. En este escenario, el tratamiento locorregional (extirpación tumoral) podría afectar sustancialmente la capacidad de diseminación metastásica del tumor primario.

Terapia locorregional en la enfermedad metastásica

Cirugía

Los objetivos principales de la cirugía consisten en mejorar la calidad de vida y evitar los efectos agudos asociados con la progresión local del tumor. Sin embargo, el beneficio del tratamiento del tumor primario (de colon, ovarios, riñones y mama, entre otros) en la enfermedad metastásica ha sido tema de debate.

En un estudio del *South Western Oncology Group* en pacientes con cáncer renal metastático, la nefrectomía se asoció con la prolongación de la supervivencia y los resultados de un estudio en fase III confirmaron estos hallazgos. Igualmente, otras investigaciones en pacientes con cáncer de ovarios, gástrico, de colon y melanoma demostraron los beneficios de la resección del tumor primario, en términos de la supervivencia general.

En este contexto surgió la teoría de que los tumores primarios representan una fuente permanente de CTC. Aunque la extirpación de estas lesiones se asociaría con la reducción de las CTC, esta hipótesis nunca ha sido demostrada.

Un estudio amplio de 2002 evaluó 16 203 mujeres con CM en estadio IV: 6 821 no recibieron tratamiento local, en tanto que 9 162 pacientes fueron sometidas

a mastectomía parcial (n = 3 513) o total (n = 5 649). El índice de supervivencia general a los 3 años fue de 17.3% en las mujeres no operadas, de 26% en las pacientes sometidas a cirugía y que presentaron invasión de los márgenes tumorales y de 35% en aquellas que fueron operadas y que tuvieron márgenes quirúrgicos negativos (p = 0.01), independientemente del tipo de intervención.

En los modelos de Cox de variables múltiples, la calidad de la intervención, el número de localizaciones metastásicas (> 1; *hazard ratio* [HR]: 1.25), el tipo de metástasis (tejidos blandos respecto de vísceras y huesos; HR: 0.74) y la terapia sistémica (HR: 0.61 a 0.72) fueron los cuatro factores que predijeron en forma independiente la supervivencia. En la mayoría de los estudios realizados con posterioridad, la cirugía redujo el riesgo de mortalidad en aproximadamente 40%.

En un estudio retrospectivo se evaluó la supervivencia libre de progresión en 224 pacientes tratadas entre 1997 y 2002 por CM en estadio IV. La extirpación del tumor primario no mejoró la supervivencia general; sin embargo, la cirugía locorregional se asoció con mejoría sustancial de la supervivencia libre de progresión metastásica (HR: 0.54).

En otro ensayo en 111 pacientes, el 42% fue sometido a cirugía locorregional; el intervalo hasta la progresión fue más prolongado en el grupo de cirugía (HR: 0.493).

Según los resultados de otra investigación, la cirugía parece especialmente ventajosa en las pacientes de menor edad, sin comorbilidades y con tumores de bajo grado y estadio.

Con la finalidad de obtener resultados menos sesgados, en 2011 se realizó un estudio con los datos de la *National Comprehensive Cancer Network Breast Cancer Outcomes Database* en el que las pacientes se clasificaron según la edad, la expresión de receptores para estrógenos (RE), el estado HER y el número de localizaciones metastásicas. El trabajo no reveló diferencias importantes entre las mujeres sometidas a cirugía y las pacientes no operadas, luego de considerar la presencia de metástasis pulmonares y el tratamiento con trastuzumab.

Posteriormente, un grupo confirmó los beneficios de la terapia local en las pacientes con tumores RE+ y HER2+.

Radioterapia

Radioterapia posquirúrgica. Los resultados de los estudios que evaluaron los efectos de la radioterapia luego de la cirugía fueron dispares.

En 2 estudios retrospectivos, las pacientes operadas recibieron radioterapia más frecuentemente que las mujeres sin cirugía. En ellos, la radioterapia redujo el riesgo de mortalidad (HR: 0.83).

Por el contrario, en otra investigación no se observaron diferencias en la supervivencia entre los dos grupos.

El análisis de los datos del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) reveló que el 40% de

las pacientes con CM en estadio IV, tratado con mastectomía total o parcial, recibió radioterapia posterior a la intervención. Las mujeres tratadas con cirugía conservadora fueron las únicas que presentaron mejor supervivencia general luego de la radioterapia (mediana de 31 meses, en comparación con 24 meses en las mujeres sometidas exclusivamente a lumpectomía; p < 0.0001).

Aunque los hallazgos indicaron que la cirugía más la radioterapia también podrían mejorar la supervivencia general, el papel de la radioterapia posquirúrgica aún debe ser determinado y los resultados observados interpretados con precaución por la presencia de múltiples factores de sesgo. Por el momento, no existen criterios precisos para identificar a las pacientes que se beneficiarían más con la radioterapia posquirúrgica.

Radioterapia exclusiva. En los estudios realizados en las décadas del 80 y del 90, la radioterapia exclusiva se utilizó en pacientes determinadas, por ejemplo, aquellas que presentaron respuesta completa luego de la quimioterapia de primera línea y en las mujeres con contraindicaciones para la cirugía. Por lo general, el lecho tumoral se trató con altas dosis de radiación (25 a 37 Gy); los índices de control local fueron del 60% a 80% según la duración del seguimiento.

Por el momento, el papel de la radioterapia luego de la terapia sistémica tampoco se ha definido. En un estudio, la radioterapia local como única forma de tratamiento se asoció con mejoría de la supervivencia libre de recurrencia y de la supervivencia general a los 3 años. En un estudio del *Institut Gustave Roussy*, la radioterapia exclusiva locorregional se asoció con los mismos beneficios que la cirugía más la radiación en términos de la supervivencia general y de la supervivencia libre de progresión; en el 85% de las pacientes que sólo recibió radioterapia se logró el control del tumor a largo plazo.

Por lo tanto, destacan los autores, la radioterapia en el tumor primario parece ser un componente importante del tratamiento en las mujeres con CM metastático.

Selección de las pacientes para la radioterapia. En un trabajo, las pacientes con metástasis óseas solas fueron las que más se beneficiaron con la radioterapia local; en otros estudios, sin embargo, este hallazgo no se confirmó.

Otro grupo reveló una mejoría en la supervivencia general a los 3 años en las pacientes con metástasis viscerales tratadas con terapia locorregional (34.2% en comparación con 17.8%; p = 0.005). El mismo efecto se observó en las pacientes con metástasis múltiples (26.7% en comparación con 12.3%; p = 0.003). En cambio, no se observó en las mujeres que sólo presentaron metástasis óseas (56% y 49.1%; diferencia no significativa). Además, por lo general, las pacientes asignadas a terapia local tuvieron tumores menos avanzados y con mayor frecuencia recibieron tratamiento sistémico hormonal y quimioterapia,

respecto de aquellas asignadas sólo a terapia locorregional.

Estudios en marcha

Se esperan los resultados de 3 estudios prospectivos actualmente en marcha para establecer en forma precisa el papel de la terapia locorregional en las pacientes con CM avanzado.

El estudio del *TATA Memorial Hospital* de la India incluye a 350 mujeres e intenta definir la eficacia de la terapia locorregional, respecto de la quimioterapia con antraciclinas. La supervivencia general y la supervivencia libre de progresión son las variables principales de evaluación.

El ensayo de las *Turkish Federation of Breast Cancer Societies* abarca a 271 pacientes y analiza el efecto de la terapia locorregional sobre la mortalidad.

La última investigación, llevada a cabo por el *Eastern Cooperative Oncology Group*, reclutó a 880 pacientes y evalúa la eficacia de la terapia locorregional sobre la supervivencia general.

Conclusiones

Por el momento no es posible definir los subgrupos de mujeres con CMM que presentan mayores probabilidades de beneficiarse con la terapia locorregional. Las investigaciones en curso sin duda aportarán datos en este sentido y, posiblemente, cambiarán la estrategia terapéutica actual en estas pacientes.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138552



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

7 - Terapia de Mantenimiento con Pemetrexed en el Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas, no Escamosas, Avanzado, en el estudio PARAMOUNT

Paz-Ares L, de Marinis F, Gridelli C y colaboradores

Journal of Clinical Oncology 31(23):2895-2902, Ago 2013

Los ensayos recientes en fase III han analizado la eficacia de la terapia de mantenimiento posterior al tratamiento de primera línea con platino del carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB a IV). La terapia de mantenimiento tiene como fin prolongar la respuesta del tumor y la estabilización de la enfermedad, mejorando la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general (SG), al mismo tiempo que mejora la calidad de vida y minimiza la toxicidad.

En algunos estudios se utiliza una droga de mantenimiento diferente a la administrada en la fase de inducción (mantenimiento con cambio de droga), para exponer al paciente a un fármaco con un mecanismo alternativo de acción. En cambio, otros estudios proponen mantener el tratamiento (mantenimiento continuado) con una droga que haya demostrado ser eficaz durante la fase de inducción, discontinuando los componentes más tóxicos.

La terapia de mantenimiento con pemetrexed luego del tratamiento con doblete de platino, sin pemetrexed, mejoró la SLP y la SG. Sin embargo, su eficacia posterior a la inducción con pemetrexed más cisplatino no fue estudiada. El estudio PARAMOUNT, en fase III, analizó la eficacia del mantenimiento continuado con pemetrexed y lo comparó con placebo, en pacientes con CPCNP, no escamoso, avanzado, cuya enfermedad no hubiera progresado durante la inducción con pemetrexed más cisplatino.

Los protocolos terapéuticos actuales recomiendan realizar de 4 a 6 ciclos de doblete de platino como tratamiento inductor en pacientes con CPCNP avanzado. El estudio PARAMOUNT recomienda 4 ciclos de inducción, ya que la máxima respuesta observada se da en este período.

El criterio principal de valoración del estudio fue comparar la SLP en las distintas ramas del estudio. El presente artículo proveyó la información final respecto de la SG y del perfil de seguridad del pemetrexed como mantenimiento continuado.

El estudio constó de dos fases de tratamiento: la fase de inducción con 500 mg/m² de pemetrexed más 75 mg/m² de cisplatino, ambos por vía intravenosa, en el día 1 de un ciclo de 21 días, y una fase de mantenimiento a doble ciego en la que los pacientes recibieron mantenimiento continuado con pemetrexed o placebo, de manera aleatoria, hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Se informó respecto de las medidas del tumor y del estado general de los participantes. La toxicidad se valoró utilizando el *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

De los 939 pacientes incluidos en la fase de inducción, 700 (75%) lograron el control de la enfermedad y 637 (68%) completaron los 4 ciclos de pemetrexed más cisplatino. De éstos, 539 fueron aleatorizados para recibir terapia de mantenimiento: 359 con pemetrexed y 180 con placebo. El tiempo promedio transcurrido entre el final de la fase de inducción y el comienzo de la de mantenimiento fue de 3 días. Se procuró que los pacientes aleatorizados cumplieran criterios homogéneos.

Al momento de cumplirse la fecha límite de la SG, con un seguimiento promedio de 12.5 meses para todos los pacientes y de 24.3 meses para aquellos que se encontraban vivos, el 97% del grupo que recibió pemetrexed y el 99% del grupo asignado a placebo discontinuaron la terapia de mantenimiento. Por su parte, el 12% de los pacientes que recibió la droga y el 4.4% de los asignados a placebo interrumpieron el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos. Se informaron 397 muertes, 256 en la rama de pemetrexed y 141 en la rama placebo. La mayoría había recibido al menos un ciclo de mantenimiento antes de la interrupción. En ambos grupos se informó un promedio total de 4 ciclos de mantenimiento.

Los pacientes que recibieron mantenimiento continuado con pemetrexed presentaron una SG más larga en comparación con el grupo placebo; el promedio fue de 13.9 meses frente a 11 meses, respectivamente. Las tasas de supervivencia al año y a los 2 años fueron significativamente mayores en los pacientes que recibieron la droga en estudio (58% y 32%) respecto de los asignados a placebo (45% y 21%, en igual orden). La SG media medida desde la inducción fue de 16.9 meses en el grupo de tratamiento activo y de 14 meses en el grupo placebo.

Con posterioridad a la interrupción del tratamiento, la mayoría de los pacientes recibió un tratamiento de segunda línea aprobado, con docetaxel o erlotinib.

Para poder detectar nuevos hallazgos respecto de la seguridad del fármaco se realizó un relevamiento que incluyó información recolectada durante los 7 meses posteriores al análisis de los criterios principales y finales de valoración. Al momento de la fecha límite, 44 pacientes (8.2%) continuaban en el estudio, 41 recibían pemetrexed y 3, placebo. Los pacientes del grupo de tratamiento activo presentaron mayor incidencia de anemia de grado 3 a 4, neutropenia y fatiga, relacionadas con el fármaco. También presentaron tasas mayores de efectos adversos de grado 1 y 2, como fatiga, náuseas, vómitos, mucositis, estomatitis, anorexia y ojos llorosos. El 11% de los participantes que recibió placebo presentó fatiga de grado 1 y 2. No se observaron diferencias significativas entre los

sujetos que recibieron un mayor número de ciclos de pemetrexed.

Los resultados finales del estudio PARAMOUNT informaron que la terapia de mantenimiento continuado con pemetrexed produce beneficios en términos de la SG en pacientes con CPCNP, no escamoso, avanzado, con un 22% de disminución del riesgo de muerte y un incremento de 3 meses en la SG media. Los resultados coincidieron con los de estudios previos que informaron un 40% de reducción del riesgo de progresión o muerte. El PARAMOUNT fue el primer estudio aleatorizado en fase III que demostró los beneficios de la terapia de mantenimiento sobre la SG.

Es poco factible que los resultados respecto de la supervivencia se vean alterados por los tratamientos usados *a posteriori* del estudio, debido a que la tasa de éstos fue mayor en el grupo que recibió placebo respecto del grupo de tratamiento activo (71.7% frente a 64.3%). El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento de segunda línea fue coherente con lo observado en la práctica clínica europea actual y con los resultados de ensayos previos.

Todos los subgrupos de pacientes analizados demostraron resultados positivos en la supervivencia. La SG y la SLP analizadas en los estudios de mantenimiento con pemetrexed no se vieron afectadas por la respuesta al tratamiento previo de inducción.

El perfil de seguridad del pemetrexed coincidió con el observado en estudios previos y con el perfil conocido del fármaco cuando se lo utiliza como agente único. No se obtuvo información nueva en este aspecto, aclaran los investigadores. La intensidad de la dosis máxima alcanzada en este estudio fue alta (del 93.7%) y la terapia de mantenimiento, bien tolerada. La exposición prolongada no se asoció con diferencias en la gravedad de las infecciones o de la toxicidad en general, salvo en el caso de la neutropenia, que pasó de ser de grado 3 a grado 4. También se observó el mantenimiento en la calidad de vida.

Los autores del presente estudio señalan que el estudio PARAMOUNT demostró que la terapia de mantenimiento continuado con pemetrexed prolonga la SG, la SLP y es bien tolerada en pacientes con CPCNP, no escamosas, avanzado. El mantenimiento con pemetrexed tiene como objetivo lograr el máximo beneficio posible de un agente que demostró su eficacia, luego de ser utilizado junto con el cisplatino como tratamiento de inducción. No hay datos suficientes respecto de volver a utilizar el mismo agente ante la aparición de progresión de la enfermedad. Debido a que no todos los pacientes requieren una terapia de mantenimiento, como también se deduce de este estudio, es necesario identificar a aquellos que más se beneficiarán con esta terapia, teniendo en cuenta factores específicos y deseos individuales.

8 - Influencia de los Síntomas Vasomotores, Musculoesqueléticos y Vulvovaginales en la Evolución de las Mujeres con Cáncer de Mama Tratadas con Tamoxifeno o Exemestano

Fontein D, Seynaeve C, van de Velde C y colaboradores

Journal of Clinical Oncology 31(18):2257-2265, Jun 2013

El tamoxifeno, un modulador selectivo de los receptores de los estrógenos, se utiliza desde la década del 80 para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama (CM). En diversos estudios realizados en los últimos 15 años, los inhibidores de la aromatasas (IA) de tercera generación se asociaron con ventajas en términos de la supervivencia general (SG), la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia libre de metástasis a distancia y la recurrencia de tumores en la mama contralateral, respecto del tamoxifeno. Asimismo, otros estudios demostraron beneficios a partir del tratamiento secuencial con tamoxifeno durante 2 a 3 años, seguido de otros 2 a 3 años con IA.

Tanto el tamoxifeno como los IA se asocian con efectos adversos graves, especialmente síntomas vasomotores (SVM), síntomas musculoesqueléticos y articulares (SMEA) y síntomas vulvovaginales (SVV). Todos ellos comprometen sustancialmente la calidad de vida y la adhesión a la terapia. Sin embargo, en algunos trabajos, los efectos adversos predijeron un menor riesgo de recurrencia.

En una investigación reciente en pacientes de Holanda y Bélgica tratadas con exemestano, los autores comprobaron una mejor supervivencia libre de recurrencia en las mujeres que presentaron SVM y SMEA en el contexto de la terapia. Otros estudios refirieron hallazgos semejantes.

El objetivo del presente estudio fue analizar la relación entre la eficacia y los efectos adversos específicos (SVV, SMEA y SVM) en el transcurso del primer año del tratamiento endocrinológico, en pacientes posmenopáusicas con CM precoz, incorporadas en el estudio *Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational* (TEAM). Los autores también determinaron los efectos de la interrupción del tratamiento en el transcurso de los primeros 5 años y la evolución, en relación con la presencia o ausencia de efectos adversos específicos.

El estudio TEAM fue una investigación aleatorizada, en fase III, multinacional y abierta, realizada en mujeres posmenopáusicas con CM con expresión de receptores para estrógenos o progesterona. Las pacientes fueron asignadas a tratamiento con exemestano en dosis de 25 mg por día, durante 5 años, o a tamoxifeno en dosis de 20 mg una vez por día, durante 2.5 a 3 años, seguido de exemestano en dosis de 25 mg diarios, otros 2.5 a 3 años. El estudio se llevó a cabo en 599 hospitales de 9 países.

Se tuvieron en cuenta todos los efectos adversos que aparecieron en el curso del primer año de terapia endocrinológica; su gravedad se valoró con el *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*. Los

parámetros de eficacia consistieron en la SLE, la SG y las metástasis a distancia (en huesos, piel, hígado, pulmones, cerebro y ganglios linfáticos contralaterales), a partir del segundo año de tratamiento. Se analizaron las asociaciones entre los efectos adversos específicos (SVM, SMEA y SVV) en conjunto y por separado y la supervivencia y recurrencia.

Debido a que los eventos adversos pueden motivar el abandono precoz del protocolo, un fenómeno que puede afectar la eficacia de la terapia, se efectuaron modelos proporcionales de Cox de variables múltiples en los cuales se consideraron los efectos adversos (sí/no), la continuidad de la terapia (sí/no) y la interacción entre ambos factores. En estos modelos se consideraron diversas variables de confusión, tales como la edad al momento del diagnóstico, el grado histológico, el tamaño del tumor, el estadio ganglionar y la magnitud de la cirugía, entre otras.

La muestra para el presente análisis abarcó a 9 325 mujeres, 4 694 de ellas asignadas a tratamiento con exemestano durante 5 años y 4 631 tratadas con terapia secuencial con tamoxifeno, seguido de exemestano. La mediana del seguimiento fue de 5.13 años, en tanto que la mediana de edad de las participantes fue de 63.8 años. Las características basales de las pacientes fueron semejantes en los dos grupos. No se registraron diferencias significativas en la presencia de efectos adversos específicos o inespecíficos en relación con los tratamientos. Sin embargo, al considerarlos por separado, se comprobó que las mujeres que recibieron la terapia secuencial presentaron menos SVM y SMEA, pero más SVV ($p < 0.001$ para todas las comparaciones). Las mujeres jóvenes refirieron con mayor frecuencia efectos adversos específicos, en tanto que las pacientes de más edad tuvieron más efectos adversos inespecíficos. En comparación con las participantes que no presentaron efectos adversos específicos, por lo general, las pacientes que refirieron efectos adversos específicos tuvieron tumores de bajo grado, no presentaron metástasis ganglionares, fueron sometidas a cirugía conservadora de la mama y recibieron radioterapia adyuvante y quimioterapia.

En el transcurso del primer año de terapia, 3 003 (32.2%) mujeres refirieron SVM, 2 635 pacientes (28.3%) tuvieron SMEA y 1 150 participantes (12.3%) presentaron SVV.

En los modelos de regresión de variables únicas y múltiples, con ajuste según la edad al momento del diagnóstico, el país, el grado histológico, el tamaño de los tumores, el estadio ganglionar, la magnitud de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, las mujeres que presentaron SVM o SMEA tuvieron mejor SLE respecto de aquellas que no refirieron estos efectos adversos (*hazard ratio* [HR]: 0.731 para los SVM; HR: 0.826 para los SMEA). Igualmente, los SVV tendieron a asociarse con mejor SLE (HR: 0.566 en los modelos de variables únicas; HR: 0.769 en los modelos de variables múltiples).

Los modelos de regresión de Cox mostraron que las pacientes con SVM o SVV presentaron mejor SG en comparación con las participantes sin estas manifestaciones clínicas (HR: 0.583 para los SVM; HR: 0.570 para los SVV). En los modelos de variables múltiples, los SMEA tendieron a mejorar la SG (HR: 0.811).

Las participantes con SVM y SMEA tuvieron menos riesgo de presentar metástasis a distancia (HR: 0.813 y HR: 0.749, respectivamente). Los SVV se asociaron con menor riesgo de metástasis a distancia en los modelos de variables únicas, no así en los de variables múltiples.

Mediante modelos de Cox se evaluaron las relaciones entre la duración de la terapia y la evolución. Al considerar los SVM y los SMEA, la interrupción del tratamiento no afectó la mejoría de la SLE y la SG en las mujeres que presentaron estos efectos adversos. En otras palabras, el beneficio de los SVM y de los SMEA sobre la SLE y la SG persistió incluso en las participantes que abandonaron la terapia en forma prematura, antes de los 5 años. Al evaluar los SVV se observó el mismo fenómeno para la SLE, pero no para la SG.

Las mejorías en la SLE, la SG y la aparición de metástasis a distancia fueron más importantes en las participantes que presentaron los tres tipos de efectos adversos específicos. Las mujeres que recibieron quimioterapia adyuvante refirieron, con mayor frecuencia, efectos adversos específicos en comparación con las pacientes que no fueron tratadas de esta forma (56.3% y 43.7%; $p < 0.001$).

Los resultados del presente análisis en mujeres posmenopáusicas con CM, tratadas con terapia endocrinológica adyuvante durante al menos un año, indicaron que la aparición de efectos adversos específicos durante el primer año de tratamiento predice una mejor evolución a largo plazo, en términos de la SLE, la SG y la aparición de metástasis a distancia. La asociación más fuerte se observó con los SVM; las mujeres con más efectos adversos fueron las que presentaron mejor evolución. El fenómeno se constató incluso en las mujeres que interrumpieron el tratamiento en forma prematura, respecto de las participantes que continuaron la terapia pero que no presentaron efectos adversos específicos.

Los autores destacan que el registro de los síntomas adversos pudo haber diferido de un país a otro por motivos culturales; debido a que no se aplicaron sistemas unificados para su evaluación, la interpretación debe hacerse con precaución.

Sin embargo, en 2 estudios previos se refirieron resultados semejantes. En el *Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination* (ATAC) se comprobó una relación entre los SVM y los SMEA y el riesgo de recurrencia del CM, en tanto que en el estudio de Mortimer y col. se refirió una relación entre los sofocos y la evolución de las participantes tratadas con tamoxifeno. Por su parte, un artículo anterior publicado por los autores en mujeres de Holanda y Bélgica que recibieron exemestano reveló una relación entre los SMEA y los SVM y la recurrencia de la enfermedad; en el presente ensayo, los expertos tuvieron por finalidad



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

AVISO

confirmar estas observaciones en una población mucho más heterogénea.

En los modelos de Cox en los cuales se contempló la persistencia o la interrupción de la terapia, los resultados fueron los mismos. Los hallazgos, sin embargo, deben considerarse preliminares y ser confirmados en estudios prospectivos futuros.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio demostraron una asociación entre los efectos adversos específicos asociados con la terapia endocrinológica y la evolución en pacientes con CM precoz. Sin embargo, los autores destacan que se requieren estudios prospectivos para establecer conclusiones firmes en este sentido.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138544

9 - Importancia de los Aumentos Transitorios del Antígeno Prostático Específico luego de la Braquiterapia

Mehta N, Kamrava M, Demanes J y colaboradores

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics
86(4):729-733, Jul 2013

La braquiterapia (BT) es la estrategia de elección para los pacientes con cáncer de próstata (CP), ya que se asocia con mejor evolución en comparación con la cirugía y la radioterapia de haz externo (RT). El seguimiento de los pacientes, luego del tratamiento, incluye la determinación seriada de los niveles del antígeno prostático específico (APE), el marcador más sensible para conocer el control de la enfermedad. Sin embargo, los autores destacan que los resultados de las determinaciones deben interpretarse en el contexto del tratamiento que recibió el paciente. Por ejemplo, añaden, en los individuos sometidos a cirugía radical, la concentración del APE por lo general se torna indetectable aproximadamente un mes después de la intervención. En los pacientes con fracaso bioquímico está indicada la radioterapia de rescate, ya que por cada aumento de 0.1 ng/ml del APE, la supervivencia libre de recurrencias disminuye en 2.6%.

En cambio, en los pacientes que han sido tratados con BT o RT, la interpretación de los resultados del APE es más difícil, dado que sus niveles pueden tardar años en descender, porque el efecto de la irradiación sobre las células prostáticas es lento.

Ya en 1997 se describieron aumentos transitorios (AT) del APE (*bounces*) en los pacientes sometidos a BT o RT. En el 25% a 50% de los pacientes, esta elevación refleja un proceso benigno que, por lo general, aparece en el transcurso de los 3 años que siguen al tratamiento. La frecuencia de estos AT, luego de la BT con dosis bajas, difiere según los criterios que se apliquen en la definición. Sin embargo, los umbrales para los AT son de gran relevancia clínica, ya que pueden motivar tratamientos adicionales innecesarios.

Hasta el momento se dispone de muy poca información en este sentido para los pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis (BATD). El objetivo del presente estudio fue analizar la cinética del APE en pacientes sometidos exclusivamente a BATD, con el propósito de evitar la confusión asociada con la RT y conocer mejor la incidencia de los AT y los cambios temporales del marcador. Además, se identificaron los factores predictivos y se determinó la relación entre los AT y el fracaso bioquímico.

Se revisaron las historias clínicas de 157 pacientes con CP en estadio T1-T2cN0M0, tratados con BATD entre 1996 y 2005. Los sujetos pertenecían a la categoría de riesgo bajo (T1-T2a, APE < 10 ng/ml y puntaje de Gleason igual o inferior a 6) o intermedio-bajo (T2b, APE < 15 ng/ml o puntaje de Gleason de 7). Los participantes recibieron 6 fracciones de 7 Gy. El 9.6% de los pacientes recibió terapia de privación de andrógenos durante una mediana de 3 meses.

Los AT del APE se definieron en presencia de incrementos de 0.2 ng/ml o más, seguidos de valores iguales o inferiores a los registrados antes del AT. El fracaso bioquímico se definió en los pacientes con 2 ng/ml por encima del nadir (nadir + 2). Los AT del APE se clasificaron en grupos según la magnitud (≥ 0.2 ng/ml, ≥ 0.5 ng/ml, ≥ 1.0 ng/ml y ≥ 2 ng/ml), la frecuencia y el momento de aparición.

Mediante modelos lineales generalizados se conocieron las correlaciones entre los AT del APE y los factores demográficos y clínicos.

Se efectuó una mediana de 11 determinaciones de APE por paciente luego del tratamiento; la mediana del seguimiento fue de 4.6 años, en tanto que el intervalo hasta los niveles mínimos de APE fue de 3.2 años. Tres pacientes presentaron aumento sostenido de nadir + 2; en los 154 pacientes (98%) restantes no se registraron indicios de recidiva clínica o bioquímica. Siete pacientes (4.5%) reunieron los criterios de fracaso bioquímico (nadir + 2) en el transcurso de los 3 años posteriores a la BATD. Sin embargo, en todos ellos, la concentración del APE se normalizó sin tratamientos adicionales.

Sesenta y siete pacientes (43%) presentaron AT del APE; el incremento fue de 0.2 ng/ml a 4.5 ng/ml (mediana de 0.6 ng/ml). El intervalo hasta el primer y el máximo AT fue de 13 y 16 meses, respectivamente. El 15% de los pacientes presentó AT del APE de ≥ 1 ng/ml; el 8% de los pacientes tuvo AT del APE en más de una ocasión. El AT persistió por una mediana de 9 meses.

En los análisis de variables múltiples, los pacientes de menos de 55 años tuvieron más riesgo de presentar AT del APE (*odds ratio* [OR]: 2.22; $p = 0.001$). Otro factor asociado con mayor riesgo fue el menor puntaje de Gleason (OR: 1.52; $p = 0.045$). En cambio, la terapia de privación de andrógenos, el volumen de la glándula, el estadio T y los niveles basales del APE no predijeron los AT. No fue posible identificar una vinculación entre la cinética de los AT y la recaída bioquímica debido a que sólo se produjeron 3 fracasos. Además, en los 3 pacientes que evolucionaron al fracaso bioquímico sostenido no se produjeron AT del APE.

Los autores señalan que los niveles del APE descienden rápidamente luego de la cirugía y, en forma lenta, después de la radioterapia. En el presente estudio, la frecuencia de AT del APE fue del 43%, similar a la referida por otros grupos. La mediana del incremento fue de 0.6 ng/ml y, en el 85% de los casos, el aumento de la concentración del APE fue inferior a 1 ng/ml. Sólo en el 4.5% de los pacientes se observaron AT del APE a niveles que sugirieron el fracaso bioquímico (nadir + 2), de modo tal que estos fenómenos deben analizarse con máxima cautela con el fin de evitar intervenciones innecesarias, especialmente en los individuos jóvenes, que tienen más probabilidades de presentar AT.

En diversos estudios previos que aplicaron un umbral de 0.2 ng/ml o más, la frecuencia de AT del APE fue de 25% a 50% y en aproximadamente el 10% de los casos el incremento superó el umbral del fracaso bioquímico. Sin duda, la incidencia se relaciona en forma inversa con los umbrales aplicados para la definición. Cuando se consideran umbrales más altos, los AT son más específicos, pero menos sensibles y, paradójicamente, suelen motivar más estudios adicionales innecesarios.

La utilidad de los AT del APE para predecir el fracaso bioquímico todavía no se determinó; los resultados de los distintos trabajos al respecto fueron discordantes. Por lo tanto, los autores destacan que por el momento no es posible establecer una relación entre los AT, el control bioquímico a largo plazo y la supervivencia general.

La edad de los pacientes, el estadio y el grado tumoral, el volumen de la próstata, la dosis de radioterapia, el puntaje de Gleason y la actividad sexual son algunos de los parámetros que pueden influir en la incidencia y en el valor predictivo de los AT del APE. En el presente estudio, sin embargo, sólo la edad por debajo de los 55 años y el puntaje de Gleason predijeron en forma independiente la elevación del APE.

Los mecanismos responsables de los AT del APE todavía no se conocen; tampoco se sabe el papel de la inflamación en este sentido. Las fluctuaciones en los niveles séricos de la testosterona y la magnitud del daño glandular inducido por la radioterapia podrían ser algunos de los factores involucrados. La mejor comprensión de éstos y otros aspectos será de ayuda para establecer con mayor precisión el valor pronóstico de las modificaciones bioquímicas del APE, que sin duda se asocian con un elevado nivel de ansiedad en los pacientes y, eventualmente, con indicaciones diagnósticas y terapéuticas innecesarias. Los AT del APE, por ende, no deben ser considerados solos al momento de tomar decisiones terapéuticas. La repetición de las determinaciones a intervalos de 3 meses parece ser una conducta apropiada. No obstante, la mayoría de los pacientes que presenta aumento sostenido del APE a más de 10 ng/ml debe ser sometida a estudios y, tal vez, intervenciones adicionales.

En el presente estudio, la incidencia de AT del APE en pacientes con CP tratados únicamente con BATD fue del 43%; el período de latencia fue de 15 meses. Los AT tuvieron una duración de 9 meses. En el 85% de los pacientes, el incremento fue < 1 ng/ml. Los resultados,

sin embargo, no ayudan a comprender las causas de los AT, más comunes en los pacientes de menor edad. El índice de fracasos bioquímicos, de 4.5%, pone de relieve la importancia de las estrategias conservadoras y de la observación en estos pacientes, afirman por último los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138545

10 - La Biopsia del Ganglio Centinela en Pacientes con Cáncer de Mama que Reciben Quimioterapia Neoadyuvante

Cody H

Lancet Oncology 14(7):567-568, Jun 2013

La biopsia del ganglio centinela como procedimiento convencional en la estadificación axilar de las pacientes con cáncer de mama sin adenopatías clínicamente palpables (estadio cN0) se fundamenta en la bibliografía científica disponible. Las mujeres con una biopsia negativa no requieren la disección axilar, dado que la tasa de recurrencia local en estos casos es menor del 1%.

No obstante, el papel de la biopsia del ganglio centinela en las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante es motivo de debate. En el 40% de las mujeres con ganglios positivos (estadio cN+) se logra una respuesta patológica completa con ese tratamiento. Sin embargo, la mayor parte de los estudios de evaluación de la biopsia del ganglio centinela en estas pacientes, que ha sido validada por la disección axilar posterior, se caracteriza por la variabilidad en el diseño y en los resultados obtenidos.

En el reciente estudio prospectivo SENTINA participaron 1 737 mujeres que recibieron al menos 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas. Se practicó biopsia del ganglio centinela en todas las pacientes en estadio cN0, mientras que en aquellas con resultados negativos no se efectuó disección axilar (grupo A; n = 662) y en las mujeres con biopsia positiva se realizó vaciamiento axilar tras la quimioterapia neoadyuvante (grupo B; n = 360). En las mujeres en estadio cN+ se indicó tratamiento neoadyuvante; en las pacientes que respondieron a la terapia y pasaron a un estadio cN0 se efectuó biopsia de ganglio centinela y vaciamiento axilar (grupo C; n = 592), mientras que en las mujeres que persistieron en estadio cN+ se concretó la disección axilar (grupo D; n = 123). En los grupos A y B (biopsia de ganglio centinela con marcación con isótopos y eventual uso de azul de metileno, en forma previa a la quimioterapia neoadyuvante), la tasa de detección se estimó en 99.1%. En cambio, la biopsia del ganglio centinela fue menos eficaz después de la terapia de neoadyuvancia. En los grupos C y B (segunda biopsia), los índices de detección fueron de 80.1% y 60.8%, en ese orden, con tasas respectivas de falsos negativos de 14.2% y 51.6%. Sobre la base de estos resultados

se postuló que la biopsia del ganglio centinela debe efectuarse en una única ocasión, en forma posterior a la quimioterapia neoadyuvante. Asimismo, se agrega que los índices de detección fueron superiores y asociados con menores tasas de resultados falsos negativos cuando se combinaron las técnicas de radiomarcación y de tinción con azul de metileno. Del mismo modo, se comprobó disminución de los índices de falsos negativos ante la exéresis de al menos 3 ganglios centinela, cuando se la comparó con la adenectomía de un número menor de ganglios axilares.

En este sentido, se destaca que se dispone de información creciente acerca de la posibilidad de evitar el vaciamiento axilar en pacientes seleccionadas con cáncer de mama y biopsia positiva del ganglio centinela. Así, de acuerdo con los resultados del estudio ACOSOG Z0011, no se reconocieron diferencias en la evolución locorregional o en la aparición de manifestaciones a distancia entre dos cohortes de mujeres con cáncer de mama en estadio T₁₋₂N₀ con ganglio centinela positivo, sometidas a vaciamiento axilar o la ausencia de este procedimiento. Se admite que aún no se ha definido si estas conclusiones pueden aplicarse a las mujeres que reciben terapia neoadyuvante.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/138554

11 - Novedades sobre los Efectos Biológicos de las Radiaciones

Wouters B

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics
86(4):593-595, Jul 2013

Durante décadas se ha considerado que el recuento, la sensibilidad y la capacidad de proliferación de las células neoplásicas constituían los únicos determinantes de relevancia para estimar la respuesta tumoral a la radioterapia. Sin embargo, de acuerdo con investigaciones recientes se ha propuesto que los efectos de la radiación sobre los tejidos normales y neoplásicos exceden los procesos celulares intrínsecos. Entre otros, se han investigado los efectos tardíos de la radiación sobre los tejidos sanos, así como las repercusiones de la respuesta de las células endoteliales a la radiación sobre los tejidos sanos o neoplásicos.

En un estudio reciente se removieron las células epiteliales de un cultivo de tejido mamario de roedores en forma previa a la exposición a la radioterapia, para luego reponer esos elementos celulares. Se observó que la aplicación de dosis bajas de radiación se asociaba con la aceleración tanto de la aparición de células neoplásicas como de la tasa de crecimiento tumoral. En el mismo modelo experimental se verificó que las dosis reducidas de radiación motivaban también un incremento en la incidencia de tumores malignos que no expresaban receptores estrogénicos.

En otro estudio se intentó definir la potencial repercusión de las células que entran en apoptosis

sobre el microambiente tumoral, en un eventual papel como moduladoras de la respuesta a la radioterapia. En este modelo *in vitro* se comprobó que la estimulación de la proliferación en las células irradiadas estaba mediada por la actividad de la caspasa 3, una enzima involucrada en la iniciación de los procesos de apoptosis. Este efecto se atribuyó a la acción de la caspasa 3 sobre la fosfolipasa A₂. En roedores modificados genéticamente que no expresaban el gen que codifica a la fosfolipasa A₂ se informó ausencia de incremento de la proliferación celular, en forma independiente de la acción de la caspasa 3. En coincidencia, se ha señalado que la activación de la caspasa 3 en pacientes con cáncer de mama o carcinomas de cabeza y cuello tratados con radioterapia se vincula con peor pronóstico. Por consiguiente, se estima que la activación de la apoptosis y de la caspasa 3 podría estimular la proliferación y, de este modo, asociarse con resistencia a la radioterapia, en especial en las modalidades de exposición fraccionada por períodos prolongados.

Se agrega que, en un tercer protocolo, se intentó fundamentar una hipótesis previa acerca del potencial efecto de las radiaciones sobre los tejidos sanos o neoplásicos, en términos de la inducción de la lesión endotelial, inhibición de la angiogénesis local y aparición de las vías vasculogénicas mediadas por células de la médula ósea. Con este fin, se estudió el proceso de vasculogénesis en modelos ortotópicos de glioblastoma. En estos ensayos se señaló que la exposición a radiaciones inducía la expresión tumoral del factor inducido por hipoxia tipo 1 (HIF-1). Los inhibidores experimentales de esta molécula parecieron evitar la infiltración por células de la médula ósea y el posterior crecimiento tumoral cuando se administraron después de la radioterapia. Asimismo, la exposición a anticuerpos contra el receptor CXCR4 (relacionado con la interacción con el HIF-1) se ha asociado con inhibición de la recurrencia sobre los tumores expuestos a una dosis única o a dosis fraccionadas de radioterapia. La posibilidad de evitar la angiogénesis se considera un recurso de potencial interés en neoplasias como los glioblastomas, caracterizados por su resistencia a la radioterapia y por la recurrencia sobre el lecho irradiado.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/138546



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

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Oncología 22 (2013) 29

con expertos

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

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

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

.....

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Repercusión de la terapia endocrina del cáncer...	● Dra. Mana. Hospital General de Agudos José M. Penna, Buenos Aires, Argentina.
1	Determinación del Tiempo de Respuesta...	● Dr. A. Sciarra. Sapienza University of Rome, Roma, Italia
2	Genómica del Cáncer de Pulmón de Células...	● Dr. R. Govindan. Division of Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, EE.UU.
3	Mutaciones del <i>BRAF</i> en el Melanoma...	● Dr. F. Sclafani. Medical Oncology Department, St. Vincent's University Hospital, Dublin, Irlanda
4	¿Deberían las Pacientes de 70 a 80 Años...	● Dr. J. T. Hepel. Rhode Island Hospital, Alpert Medical School, Brown University, Providence, Rhode Island, EE.UU.
5	Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib...	● Dr. J. J. Luke. Melanoma Disease Center, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, MA 02215, Boston, Massachussets, EE.UU.
6	Influencia del Tratamiento Locorregional...	● Dr. Y. Belkacemi. AP-HP, GH Henri Mondor, Service d'Oncologie-Radiothérapie Université Paris, París, Francia
7	Terapia de Mantenimiento con Pemetrexed...	● Dr. L. G. Paz-Ares. Hospital Universitario Virgen del Rocío, 41013, Sevilla, España
8	Influencia de los Síntomas Vasomotores...	● Dr. C. J. H. van de Velde. Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos
9	Importancia de los Aumentos Transitorios...	● Dr. N. H. Mehta. University of California, CA 90095, Los Angeles, California, EE.UU.
10	La Biopsia del Ganglio Centinela en Pacientes...	● Dr. H. S. Cody. Breast Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY 10065, Nueva York, EE.UU.
11	Novedades sobre los Efectos Biológicos...	● Dr. B. G. Wouters. Department of Radiation Oncology, Maastricht Radiation Oncology (Maastro) Laboratory, GROW Research Institute, University of Maastricht, Minderbroedersberg 4, 6211 LK Maastricht, Maastricht, Países Bajos.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Oncología 22 (2013) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Qué cambios se observaron en el tejido prostático luego de la terapia hormonal, en las imágenes de resonancia magnética con espectroscopia de los pacientes con cáncer de próstata?	A) Atrofia metabólica. B) Hiperplasia benigna. C) Hipertrofia. D) Ningún cambio.
2	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con las alteraciones genéticas en el cáncer de pulmón de células escamosas?	A) La menor actividad del gen <i>KEAP1</i> se asocia con acumulación del factor de transcripción NRF2. B) La menor actividad del gen <i>CUL3</i> se asocia con acumulación del factor de transcripción NRF2. C) Ambos enunciados son correctos. D) Ningún enunciado es correcto.
3	¿En cuál de los siguientes tumores colorrectales es más frecuente la presencia del <i>BRAF</i> mutado?	A) En los tumores con el genotipo de metilación. B) En los tumores con inestabilidad de microsatélites. C) En ambos casos. D) En los tumores con estabilidad de microsatélites.
4	¿Cuál es la estrategia terapéutica ideal para las pacientes de edad avanzada con cáncer de mama precoz sometidas a cirugía conservadora de la mama?	A) La observación. B) La radioterapia local. C) La terapia endocrinológica. D) Depende de las características de las mujeres y de los tumores.
5	¿Qué pacientes con melanoma podrían beneficiarse particularmente con el tratamiento precoz con ipilimumab?	A) Aquellos con enfermedad avanzada. B) Los pacientes en buen estado general y con enfermedad menos avanzada. C) Todos, independientemente del estado de la enfermedad. D) Los pacientes que han recibido con anterioridad inhibidores de la tirosinquinasa.
6	¿Cuáles son los efectos del tratamiento locorregional en la evolución del cáncer de mama metastásico?	A) Se asocia con una mejoría significativa de la supervivencia general. B) Se asocia con una mejoría significativa de la supervivencia libre de enfermedad. C) Reduce considerablemente el riesgo de recurrencias. D) Todavía no se definieron.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Atrofia metabólica.	Las imágenes de espectroscopia de resonancia magnética nuclear permitieron observar la presencia de atrofia metabólica y pérdida de metabolitos prostáticos, tras la terapia hormonal.	A
2	Ambos enunciados son correctos.	Los genes <i>KEAP1</i> y <i>CUL3</i> regulan en forma negativa la actividad de NRF2 al inducir su degradación. La acumulación de NRF2 permite que las células neoplásicas sobrevivan en ambientes adversos. Estas alteraciones se describieron en el 34% de las muestras de cáncer de pulmón de células escamosas.	C
3	En ambos casos.	En el cáncer colorrectal, las mutaciones del <i>BRAF</i> se asocian fuertemente con dos hallazgos moleculares: el genotipo de metilación y la inestabilidad de microsatélites.	C
4	Depende de las características de las mujeres y de los tumores.	En pacientes de edad avanzada con cáncer de mama precoz sometidas a cirugía conservadora de la mama, las opciones terapéuticas van desde la simple observación hasta la radioterapia y la terapia endocrinológica. La decisión se basa en las características de las pacientes y de los tumores.	D
5	Los pacientes en buen estado general y con enfermedad menos avanzada.	En los pacientes en buen estado general y con enfermedad menos avanzada, la utilización de ipilimumab seguida de inhibidores de MAPK sería una de las estrategias más ventajosas.	B
6	Todavía no se definieron.	Las consecuencias del tratamiento locorregional en el cáncer de mama metastásico todavía no se conocen con precisión.	D