

Colección

Trabajos Distinguidos

serie **Oncología**

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

Volumen 20, Número 3, Abril 2010

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas..... 1

Artículos originales

- A - Describen la Utilidad de la Resonancia Magnética en el Cáncer de Cérvix**
Mar F. Jiménez de la Peña, SIIC..... 2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - La Terapia Adyuvante para el Cáncer de Colon: Presente y Perspectivas**
De Dosso S, Sessa C, Saletti P
Cancer Treatment Reviews
 35(2):160-166, Abr 2009..... 7
- 2 - El Cáncer Testicular: Prototipo de Tumor en los Adultos Jóvenes**
Hayes-Lattin B, Nichols C
Seminars in Oncology
 36(5):432-438, Oct 2009..... 9
- 3 - El Tratamiento de las Metástasis Hepáticas del Cáncer Colorrectal: Creciente Papel de la Resección Hepática en la Era de la Terapia Multimodal**
Chiappa A, Makuuchi M, Andreoni B y colaboradores
Critical Reviews in Oncology
Hematology 72(1):65-75, Oct 2009..... 10
- 4 - Abordaje Terapéutico Múltiple en el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas en Estadio III: Análisis de un Estudio de Fase II que Utilizó Cisplatino y Gemcitabina en Combinación con Radioterapia Antes de la Cirugía**
D'Angelillo R, Trodella L, Cesario A y col.
Journal of Thoracic Oncology
 4(12):1517-1523, Dic 2009..... 12
- 5 - El Cáncer Colorrectal en los Adultos Jóvenes**
Zbuk K, Sidebotham E, Bleyer A, La Quaglia M
Seminars in Oncology
 36(5):439-450, Oct 2009..... 13
- 6 - Integración de la Quimioterapia Adyuvante y Neoadyuvante en Pacientes con Metástasis Hepáticas Resecables de Cáncer Colorrectal**
Hebbar M, Pruvot F, de Gramont A y col.
Cancer Treatment Reviews
 35(8):668-675, Dic 2009..... 16
- 7 - Cáncer Orofaringeo: Potencial Consecuencia de la Infección Simultánea por el VPH y el VIH**
Gillison M
Current Opinion in Oncology
 21(5):439-444, Sep 2009.....19
- Novedades seleccionadas**
- 8 - Comparan la Combinación de Trastuzumab y Anastrozol frente al Último Solo para Mejorar la Respuesta en el Cáncer de Mama Metastásico**
Kaufman B, Mackey J, Jones A y col.
Journal of Clinical Oncology
 27(33):5529-5537, Nov 2009.....21

- 9 - El Pemetrexed en Combinación con Cisplatino Representa una Opción de Primera Línea en los Enfermos con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas**
Vrouchou P, Kandaswamy P, George E, Barnett D
Lancet Oncology
 10(11):1031-1032, Nov 2009..... 22
- 10 - El Cáncer de Pulmón con Histología No Escamosa Responde al Pemetrexed**
Kubota K, Niho S, Fukuoka M y col.
Journal of Thoracic Oncology
 4(12):1530-1536, Dic 2009..... 23
- 11 - El Pemetrexed es Eficaz y Seguro para el Tratamiento del Carcinoma de Ovario Resistente al Platino Recurrente o Persistente**
Miller D, Blessing J, Boardman C y col.
Journal of Clinical Oncology
 27(16):2686-2691, Jun 2009..... 24
- 12 - Beneficios de la Quimioterapia Neoadyuvante en el Cáncer de Cabeza y Cuello**
Chandana S, Conley A
Current Opinion in Oncology
 21(3):218-223, May 2009..... 25
- Contacto Directo..... 27
- Autoevaluaciones de Lectura,
 Respuestas Correctas..... 28

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	A, 2-4, 7-11
Atención Primaria.....	2, 3, 7, 12
Bioquímica.....	2, 4, 7, 11
Cirugía.....	A, 1-6, 11, 12
Diagnóstico por Imágenes.....	A, 2-4, 8, 11
Diagnóstico por Laboratorio.....	2, 4, 7, 11
Endocrinología y Metabolismo.....	2
Epidemiología.....	4, 7, 9, 11
Farmacología.....	1, 2, 4, 5, 7-12
Gastroenterología.....	1, 3, 5, 7
Geriatría.....	3, 9
Infectología.....	7
Inmunología.....	7, 8
Medicina Familiar.....	2, 3, 8, 12
Medicina Interna.....	2, 3, 5, 6, 9, 10, 12
Neumonología.....	4, 9, 10
Obstetricia y Ginecología.....	A, 7, 8, 11
Odontología.....	7
Salud Pública.....	7
Urología.....	2, 7





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

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

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

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

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre Mariano
N° 10 Dpto. 204, Providencia (700-0226)

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

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

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

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Víntró
P.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/Trabajos Destacados y
Temas Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la
reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC).


Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Científico
Daniel Lewi

Comité de Expertos en Oncología

(en actualización)

Ana María Álvarez, Francisco Archá 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 Gorí, 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 Rafailovic, Gonzalo Rubio, Berta Roth, Joao Sampaio Goesps, Julio C. Sánchez Avalos, Carlos Sánchez Basurto, Prof. Gilberto Schwartzman, Juan M. San Román Terán, Jorge S. Souen, Lino Torre Eleizegui, Daniel Torchinsky, Carlos Vallejos Sologuren, Umberto Veronesi.

Fuentes Científicas

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

Artículos distinguidos

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Describen la Utilidad de la Resonancia Magnética en el Cáncer de Cérvix

Mar F. Jiménez de la Peña, Columnista Experta
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Jefe adjunto del Servicio de Diagnóstico por Imagen, Hospital Quirón, Madrid, España

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/autorb.php/107419



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Abstract

MRI has proved to be superior to other diagnostic imaging modalities in assessing both cervical cancer and its recurrence thanks to the development of new MRI body coils and sequences, and the introduction of newer imaging contrast agents. The accumulated evidence of its efficacy in the management of cervical cancer has made MRI a valuable tool in the preoperative staging and follow-up of cervical cancer. The major limitations of clinical staging are the evaluation of parametrial and pelvic wall invasion, assessment of proximal tumoral extension, and evaluation of lymph node spread. Nevertheless, MRI is able to accurately depict pelvic anatomy and plays a pivotal role in the evaluation of tumor size, location, local stage, and proximal extension (in order to plan fertility-preserving surgery). In the near future, the development of new MRI techniques will further increase its capabilities in the diagnosis and follow-up of female pelvic tumors. For example, diffusion weighted imaging (DWI), a recently introduced technique based on molecular diffusion, is very useful in discriminating between benign and malignant uterine lesions and assessing peritoneal spread.

Introducción

La resonancia magnética (RM) es la técnica de imágenes de elección para el estudio de la mayoría de las enfermedades ginecológicas, benignas o malignas, debido a su gran resolución tisular, lo que permite valorar con gran precisión anomalías en el útero y anejos.

Existen datos evidentes de la utilidad de la RM en la valoración prequirúrgica de los cánceres ginecológicos, fundamentalmente en el caso del cáncer cervical. Esto es debido al desarrollo de nuevas antenas y secuencias así como a la introducción de nuevos agentes de contraste. De esta manera, la RM es óptima para la selección de la estrategia terapéutica y la identificación de factores pronósticos (como el tamaño tumoral o la presencia de adenopatías); también es la mejor técnica para detectar recidiva local y para la monitorización de la respuesta al tratamiento.

Resumen

La resonancia magnética (RM) es una herramienta de gran ayuda para la evaluación del cáncer de cervix. Cuando se integra junto a los hallazgos clínicos, permite optimizar el plan de tratamiento. En el cáncer de cervix la RM es superior a otras modalidades de diagnóstico por imágenes, tanto para la estadificación local como para la identificación de recurrencias locales. Esta preferencia se debe al desarrollo de nuevas secuencias y antenas, la introducción de nuevos agentes de contraste y la evidencia acumulada durante los últimos años de la gran eficacia de la RM en la evaluación y manejo del cáncer de cervix. Las principales limitaciones de la estadificación clínica son la evaluación del parametrio, la invasión de la pared pélvica, la extensión proximal del tumor y la evaluación de las metástasis linfáticas. La RM es la técnica más precisa para el estudio de estas estructuras, ya que tiene un importante papel para determinar el volumen tumoral, la localización, el estadio y la extensión proximal con vistas a una posible cirugía con preservación de la fertilidad. En un futuro cercano, el desarrollo de nuevas técnicas incrementará su potencial en el diagnóstico y seguimiento de estas pacientes. La secuencia ponderada en difusión es una técnica recientemente introducida basada en difusión molecular, muy útil para discriminar entre lesiones benignas y malignas y para el estudio de diseminación peritoneal.

La tomografía computarizada (TC) ha sido también usada para estadificar el cáncer cervical. Sin embargo, debido a su menor resolución en las imágenes de partes blandas y a que no permite valorar la afección del parametrio, su papel queda relegado como alternativa diagnóstica en pacientes con contraindicaciones para la realización de RM (portadoras de marcapasos, estimuladores o prótesis metálicas no compatibles).

La ecografía, aunque es la técnica utilizada en primer lugar en la patología ginecológica, tiene un papel muy limitado en el cáncer de cuello de útero por su pequeño campo de visión, su baja capacidad de detectar compromiso linfático regional y de la pared pelviana; su utilidad fundamental es valorar la presencia de hidronefrosis en el cáncer invasivo.

Estadificación local del cáncer cervical

Los factores que más influyen en el pronóstico de esta enfermedad son el tamaño tumoral y la extensión parametrial, así como el compromiso de ganglios linfáticos u órganos vecinos, como el recto o la vejiga.

Participaron de la investigación: Elena Alvarez Moreno, Elia del Cerro Peñalver, Vicente Martínez de Vega Fernández, Manuel Recio Rodríguez, Javier Carrascoso Arranz, Hospital Quirón, Madrid, España.

De esta manera, adquiere gran importancia realizar una estadificación correcta y precisa de la enfermedad, fundamentalmente locorregional, dado el diferente abordaje terapéutico de las pacientes, ya que el tratamiento quirúrgico inicial queda limitado a estadios en los que no existe aún invasión de los parametrios. La quimioterapia y la radioterapia son las opciones de elección en estadios más avanzados.

Tradicionalmente, la valoración de las pacientes se realizaba según los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), mediante exploración bajo anestesia, urografía intravenosa, enema opaco y radiografía de tórax. Sin embargo, es sabido que aquellas pacientes con estadios no avanzados de la enfermedad no eran valoradas correctamente con este método, dado que es prácticamente imposible evaluar el posible compromiso de los ganglios linfáticos.

La RM debe realizarse en las mejores condiciones técnicas, incluyendo equipos de alta resolución y los protocolos de imagen óptimos. Las imágenes de pelvis de alta resolución en máquinas de 1.5 y 3 teslas permiten un grosor de corte submilimétrico (Figura 1A), y por lo tanto mejoran la relación señal/ruido y contribuyen a la homogeneidad del campo. El uso del antenas intraluminales (tanto intravaginal como transrectal) mejora la visualización de tumores más pequeños, pero sin embargo no mejora la valoración de la invasión parametrial.

Los protocolos de imagen óptimos combinan las mejores condiciones de preparación del paciente (4-6 horas de ayuno, no orinar 1-2 horas antes de realizar la RM, inyección intramuscular de agentes antiperistálticos), una breve aunque completa historia clínica y la utilización de las secuencias apropiadas de RM. Se deben obtener secuencias oblicuas ponderadas en T2 en los planos sagital, axial y coronal, usando planos del eje corto (transversal) (Figuras 1A y 1B) y del eje largo del cérvix.

El estudio dinámico tras la administración de gadolinio puede ayudar en la evaluación de tumores pequeños, la extensión proximal, la carcinomatosis peritoneal y la invasión rectal y vesical. Para ello se administra por vía intravenosa un medio de contraste y se valora así las características vasculares del tumor. En la fase arterial es cuando el estudio dinámico proporciona un contraste cualitativo, derivado fundamentalmente de la diferencia de vascularización entre los tejidos. Esta diferencia de captación entre los tejidos en la fase arterial mejora la detección de cáncer cervical en fases tempranas,¹ pero sin embargo no ha demostrado que mejore la precisión en la estadificación, en comparación con las secuencias ponderadas en T2.^{2,3}

El uso de gel ecográfico estéril por vía vaginal y rectal se ha vuelto una cuestión de rutina en las RM funcionales del suelo pélvico, incrementándose su uso en el estudio del cáncer cervical. Debido a que la vagina está normalmente colapsada, el uso del gel intravaginal es una técnica muy útil para distinguir entre cérvix y fórnix vaginales y entre la vagina y las paredes uretrales (Figura 1C).

La clave de la estadificación local del cáncer cervical es la valoración del estroma cervical, que aparece marcadamente hipointenso (negro) en las secuencia ponderadas en T2 (Figura 1B). De esta manera, es fácil valorar la presencia del tumor, que se muestra hiperintenso, en contraposición al estroma hipointenso (Figura 2). La ruptura del anillo estromal con contornos nodulares o irregulares que se extienden al parametrio indica invasión parametrial (Figura 2C), mientras que la preservación del estroma hipointenso alrededor del tumor descarta invasión parametrial, con un valor predictivo negativo del 97% (Figura 2B).⁴

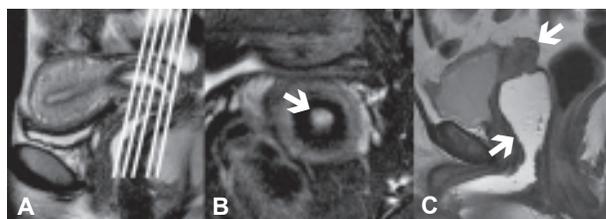


Figura 1. A: Secuencia sagital T2 de alta resolución que muestra la anatomía de la zona uterina y de los fórnix vaginales. La adquisición ortogonal permite la valoración del eje cervical corto (transversal), que es el mejor plano para valorar el estroma. B: Secuencia axial ortogonal T2 que muestra el anillo estromal normal hipointenso. C: Secuencia sagital T2. El uso del gel vaginal permite distender las paredes vaginales normalmente colapsadas, lo que permite distinguir entre cérvix y fórnix vaginales y entre la vagina las paredes uretrales. En este caso se observa tras la histerectomía una masa compatible con recidiva en el fondo de saco vaginal (flecha gruesa).

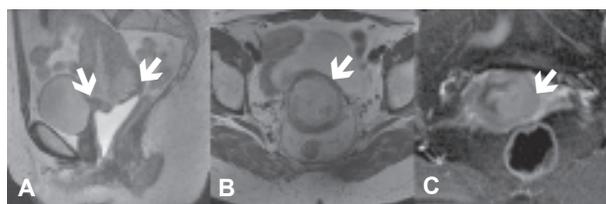


Figura 2. A: Secuencia sagital T2 de alta resolución que muestra una masa endocervical (flechas) con extensión hacia el cuerpo uterino más allá del orificio cervical interno. Se administró gel intravaginal, que permite valorar la no afectación de los fondos de saco vaginales. B: Secuencia axial T2 de la misma paciente de la Figura 2A. Masa endocervical hiperintensa, con el anillo de estroma hipointenso intacto rodeándolo completamente, lo que indica que el tumor está confinado al cérvix. C: Secuencia axial ortogonal T2 con supresión grasa, que muestra una masa endocervical que invade todo el espesor del estroma cervical en el lado izquierdo, con límites irregulares entre el tumor y la grasa del parametrio, lo que indica invasión del parametrio izquierdo.

Otro factor pronóstico en el cáncer cervical es la extensión proximal. En las fases iniciales, la RM permite determinar la distancia del límite proximal del tumor al orificio cervical interno del útero, lo que predice la posibilidad de cirugía con preservación de la fertilidad (traquelectomía). En la traquelectomía, se extirpa el cérvix, y el útero remanente se reanastomosa a la vagina, con una sutura de cerclaje. El conocimiento de la anatomía normal tras la traquelectomía ayuda a los radiólogos a diferenciar entre cambios posquirúrgicos y enfermedad recurrente.⁵

La presencia de un gran volumen tumoral y de extensión proximal tiene una alta relación con elevada probabilidad de metástasis a distancia (75%) en comparación con la baja probabilidad (11%) de metástasis ganglionares en pacientes que no presentan extensión proximal.⁶

Recurrencia local

La recidiva de la enfermedad por neoplasia cervical se localiza mayoritariamente en la pelvis y afecta con mayor frecuencia el muñón vaginal (Figura 1C), el cérvix, los parametrios y la pared pélvica. También se producen recidivas linfáticas y, con menor frecuencia, en órganos pélvicos.

La identificación temprana de la enfermedad recurrente es crucial, ya que el tratamiento secundario con exenteración pélvica o quimiorradioterapia se asocia con una supervivencia a los 5 años de 46%-52%, comparada con el 5% entre mujeres no tratadas.⁵ La exenteración puede realizarse en pacientes sin enfermedad peritoneal, atrapamiento de los vasos, invasión de las paredes pélvicas, invasión rectovesical o compromiso ganglionar.

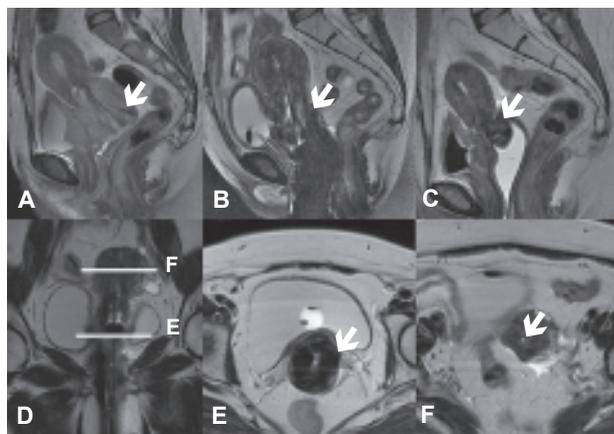


Figura 3. **A:** Secuencia sagital T2. Adenocarcinoma cervical que se manifiesta como una masa en el canal endocervical con crecimiento endofítico, que preserva el orificio cervical externo. La masa invade claramente la pared vesical posterior. **B:** Secuencia sagital T2 de la misma paciente, tras recibir quimioterapia y radioterapia radical, se hace control tras la introducción de cuatro implantes endocavitarios con tándem y colpostato. **C:** Secuencia sagital T2 de la misma paciente a los 6 meses tras el diagnóstico, donde se aprecia respuesta completa tras el tratamiento desde el punto de vista de la imagen. **D:** Secuencia coronal T2 de la misma paciente, tras recibir quimioterapia y radioterapia radical, se hace control tras la introducción de 4 implantes endocavitarios con tándem y colpostato. **E y F:** Secuencia axial T2 de la misma paciente, en los niveles previamente señalados en el estudio coronal, para la valoración de los implantes endocavitarios y colpostato.

La RM proporciona excelente información de la invasión de estas estructuras locales, ya que muestra el tumor recurrente como una masa heterogénea en las imágenes en T2, con captación variable en el estudio dinámico tras la administración de gadolinio. La masa puede rodear y atrapar los uréteres o los vasos ilíacos, los ligamentos uterosacros con engrosamiento y nodularidad o directamente la pared pelviana. En casos avanzados, se identifica una alteración en la hipointensidad de la pared rectal, vaginal o vesical (Figura 3A) que muestra invasión de los órganos adyacentes con altos valores predictivos positivos.⁸

Metástasis ganglionares y a distancia

Aunque la clasificación FIGO no contempla el compromiso de los ganglios linfáticos como factor que modifique el estadio, es fundamental detectar la presencia de adenopatías pelvianas y retroperitoneales por tratarse de uno de los factores pronósticos más importantes de la enfermedad. Las secuencias convencionales de RM siguen basándose en un criterio de tamaño que considera 1 cm en el eje corto del ganglio el límite para hablar de adenopatía. Tiene por lo tanto una relativa baja sensibilidad y especificidad, de 70%-89% y 88%-91%, respectivamente, para detectar adenopatías de más de 10 mm del eje corto. La RM no puede detectar la invasión de nódulos menores (< 10 mm) basándose en criterios morfológicos o de señal.

El FDG-PET es el método más sensible para la detección de invasión ganglionar, con una sensibilidad y especificidad de 100% y 99.6%, respectivamente, para la detección de ganglios comprometidos de más de 5 mm.⁹ Estos valores disminuyen en ganglios menores de 5 mm.

La futura introducción en la RM de partículas ultrapequeñas de óxido de hierro superparamagnético (USPIO) –contraste intravenoso específico para los ganglios linfáticos– disminuirá esta limitación. Las USPIO originan una pérdida de señal en secuencias ponderadas en T2*, mientras que los nódulos

metastásicos no pierden intensidad de señal. El uso de USPIO mejora el valor predictivo negativo de la RM de 96% a 100% para ganglios de más de 3 mm.¹⁰

Tanto la TC como la RM tienen un papel fundamental en la detección de recurrencias extrapelvianas. La técnica de elección depende de la localización de la supuesta enfermedad y la disponibilidad del equipo.

El FDG-PET-TC es también un método muy preciso para la evaluación de metástasis a distancia, con la excepción de pequeños nódulos pulmonares o metástasis cerebrales.

Papel de la RM en la planificación de la radioterapia y para monitorizar la respuesta

La RM es la técnica de imágenes con mayor precisión establecida para la medición del volumen tumoral, lo cual es crítico para planificar la radioterapia, ya que permite además la planificación en tres dimensiones (3D) tanto para la irradiación externa como para la braquiterapia.

En el caso de la irradiación externa es fundamental conseguir una adecuada delimitación del volumen de tratamiento, tanto del tumor primario como de las cadenas ganglionares de drenaje. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) está cada vez más en auge por sus ventajas dosimétricas, tanto por la cobertura del tumor como por la protección de los órganos de riesgo, llegando a “esculpir” los tumores, pues permite hacer *boost* o sobreimpresión simultánea y con ello administrar dosis mayores tanto a los parametrios como a los ganglios comprometidos.¹¹ Tradicionalmente la radioterapia se ha basado en un mapa por TC que sobrevaloraba el volumen del tumor. Serán necesarios nuevos avances para combinar IMRT y RM, lo que permitirá mayor precisión en el manejo de estas pacientes.

La braquiterapia con LDR se realiza con posterioridad a la radioterapia externa, es necesario haber obtenido una disminución del tamaño del tumor para lograr un implante intracavitario óptimo (Figura 3 A, B y C). La planificación se debe basar también en la toma de imágenes tridimensionales para la delimitación y para el cálculo de la planificación del tratamiento. Este importante cambio de 2D a 3D queda reflejado en la publicación de las recomendaciones de *Gyn Gec-Estro*,¹² y del *American Image-Guide Brachytherapy Working Group*,¹³ donde se establecen las guías para la delimitación del blanco o *clinical target volume* (CTV) y la planificación de la braquiterapia ginecológica.

Aunque una TC sería suficiente para delimitar los órganos en riesgo (recto, vejiga y sigmoide) claramente no es adecuada para el *gross target volume* (GTV) ni el CTV,¹⁴ debiéndose planificar la radioterapia con RM.

Según estas recomendaciones se debe planificar la braquiterapia cervical mediante la realización de una RM en T2 así como la utilización de aplicadores (tándem y colpostatos, *ring* y otros) compatibles con RM (Figura 3). Una desventaja de la reconstrucción realizada en cortes axiales viene determinada por el espesor del corte, pero para ello es de gran ayuda el uso de cortes coronales, y sobre todo sagitales, donde algunos planificadores permiten dibujar el aplicador con una gran precisión.

La RM es también la técnica de elección para monitorizar la respuesta al tratamiento debido a su alta resolución de contraste. El tratamiento produce en las neoplasias de cérvix una disminución del tamaño tumoral y una pérdida de la intensidad de señal en las secuencias potenciadas en T2, traduciendo la presencia de una intensa fibrosis que, a nivel parametrial, es más acusada en las zonas previamente afectadas por el tumor (Figura 3C).



1980-2010
30 aniversario

**Ahora,
actualizarse es fácil.**

**SIIC es la evidencia,
nuestro castellano la garantía.**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tur), Bangkok (Tai), Barcelona, Beer-Sheva (Isr), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Arg), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, João Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (India), Okayama (Jap), París, Rosario, Santa Fe (Arg), Santiago de Chile, Umeå (Suecia), Washington.

www.siic.info

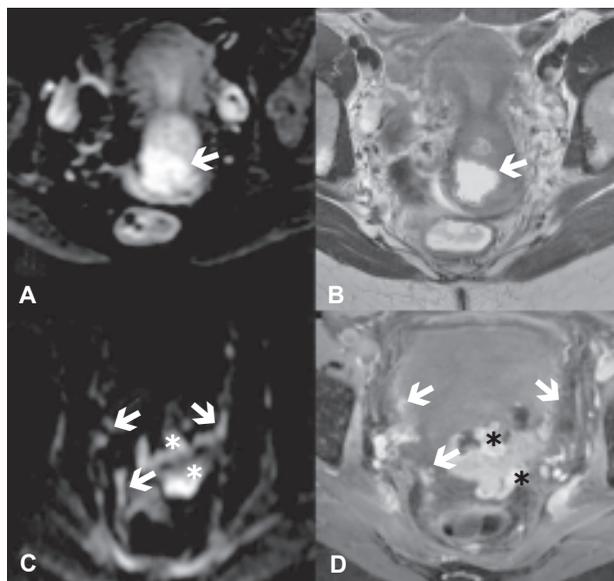


Figura 4. A: Secuencia ponderada en difusión. Masa hiperintensa en el cérvix uterino en relación con cáncer de cérvix (flecha). **B:** Fusión de imágenes ponderadas en difusión y T2 de la misma paciente que en la Figura 4A. **C:** Secuencia ponderada en difusión de la paciente con carcinomatosis peritoneal que muestra el marcado comportamiento hiperintenso de los implantes. **D:** Secuencia T1 con supresión grasa tras la administración de gadolinio de la misma paciente que en la Figura 4C que muestra implantes en la cavidad peritoneal y en las paredes de las asas.

En los tres primeros meses luego del tratamiento es difícil distinguir entre el edema inducido por la radioterapia y la presencia de tumor residual, si bien una disminución significativa de señal del volumen tumoral 2 o 3 meses después de la terapia indica una gran probabilidad de remisión completa. Por tanto, tendremos que esperar al menos 6 meses para valorar con mayor confianza la existencia de restos tumorales, que tendrán una intensidad de señal similar a la del tumor primario antes del tratamiento. Los estudios dinámicos pueden mejorar la especificidad, pues son útiles para distinguir necrosis por radiación de recurrencia y también incrementan la exactitud en el diagnóstico de carcinomatosis peritoneal (Figura 4D).

Tras una radioterapia exitosa, la RM muestra el cérvix con reconstitución de la anatomía zonal normal y la hipointensidad homogénea normal del estroma cervical.

Los tumores residuales pueden ser reconocidos como lesiones de alta intensidad en T2, de forma similar a los tumores primarios (Figura 3).

Bibliografía

1. Padhani AR. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical oncology: current status and future directions. *J Magn Reson Imaging* 16:407-22, 2002.
2. Padhani AR. MRI for assessing antivasular cancer treatments. *Br J Radiol* 76(Suppl.):S60-80, 2003.
3. Padhani AR, Leach MO. Antivasular cancer treatments: functional assessments by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 30:324-41, 2005.
4. Subak LL, Hrikak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 86(1):43-50, 1995.
5. Sahdev A, Jones J, Shepherd JH, Reznick RH. Post-surgical MR imaging appearances of the female pelvis following trachelectomy. *Radiographics* 25:41-52, 2005.
6. Narayan K, McKenzie AF, Hicks RJ, Fisher R et al. Relation between FIGO stage, primary tumor volume, and presence of lymph node metastases in cervical cancer patients referred for radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 13(5):657-63, 2003.

Nuevas direcciones de la RM, secuencia ponderada en difusión

En un futuro cercano, el desarrollo de nuevas técnicas de RM puede incrementar aun más su potencia para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades de la pelvis femenina.

La secuencia ponderada en difusión (DWI) es una técnica recientemente introducida que proporciona contraste entre los tejidos basándose en la difusión molecular. Es una técnica funcional que mide el movimiento aleatorio del agua. Si el agua se puede mover libremente, la señal es hipointensa (negro), mientras que si tiene restricción en el movimiento, como ocurre en los tumores por su alta celularidad, es hiperintensa (brilla). Delimita muy bien el tumor maligno con excelente definición porque suprime el ruido de fondo, si bien tiene baja resolución espacial, lo que se evita valorándola junto con la imagen morfológica de la RM, incluso fusionando las imágenes (PET virtual, Figura 4B). Es una técnica ultrarrápida en la que no es necesario administrar contraste oral ni intravenoso.

En la pelvis femenina, la secuencia en difusión es una herramienta prometedora para la valoración de carcinomatosis peritoneal, con una sensibilidad y especificidad de 90% y 95%, respectivamente.¹⁴ La difusión claramente diferencia la alta señal anormal de los implantes frente a la baja intensidad de señal de los órganos adyacentes (Figura 4D).

La medida cuantitativa de la difusión es el coeficiente de difusión aparente (ADC). Los valores de ADC han sido utilizados en distinguir entre lesiones benignas y malignas en el hígado, metástasis hepáticas y ganglionares en el cáncer de recto y para clasificar derrames pleurales. Monitorizar los valores de ADC es también una herramienta potencial para valorar la eficacia terapéutica. Recientes estudios muestran que el ADC es un posible indicador de las propiedades del tumor y su respuesta al tratamiento en el cáncer cervical.¹⁵

Conclusión

La RM es una herramienta fundamental en la evaluación del cáncer de cérvix. La integración de la información clínica y por imágenes de RM permite optimizar el plan de tratamiento. La RM es la técnica de imágenes de elección para la estadificación local y de recurrencias locales.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 30/12/2009 - Aprobación: 12/1/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

7. Sheperd JH, Ngan HY, Neven P, Fryatt I, Woodhouse CR, Hendry WF. Multivariate analysis of factors affecting survival in pelvic exenteration. *Int J Gynecol Cancer* 4:361-70, 1994.

8. Rockall AG, Ghosh S, Alexander-Sefre F, et al. Can MRI rule out bladder and rectal invasion in cervical cancer to help select patients for limited EUA? *Gynecol Oncol* 101:244-249, 2006.

9. Sironi S, Buda A, Picchio M, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 238:272-9, 2006.

10. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 23:2813-21, 2005.

11. Small W, Jr, Mell LK, Anderson P, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:428-434, 2008.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - La Terapia Adyuvante para el Cáncer de Colon: Presente y Perspectivas

De Dosso S, Sessa C, Saletti P

Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Suiza

[Adjuvant Therapy for Colon Cancer: Present and Perspectives]

Cancer Treatment Reviews 35(2):160-166, Abr 2009

La combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilolácido folínico es considerada actualmente el tratamiento adyuvante estándar para los pacientes a los que se les ha resecado un cáncer de colon en estadio III.

El cáncer de colon (CC) es una de las neoplasias más frecuentes y representa la segunda causa de muerte por cáncer. Los autores afirman que en el momento del diagnóstico, alrededor del 75% al 80% de los casos se hallan localizados, con compromiso del colon y los ganglios regionales. La cirugía en tal situación resulta curativa. Sin embargo, aun después de una resección radical existe una significativa probabilidad de recurrencia. El grado de infiltración de la pared así como la presencia de metástasis ganglionares son los mejores factores pronósticos de recurrencias.

El objetivo de la quimioterapia posoperatoria es destruir las metástasis microscópicas que podrían ya estar presentes antes de la cirugía, de modo tal de reducir las recurrencias.

Los sujetos con tumores en estadio II (T3-4N0), que representan una cuarta parte del total de pacientes, tienen un pronóstico relativamente favorable tras la resección curativa, con una supervivencia global (SG) a 5 años de alrededor del 72% para los T4N0 y de 85% para los T3N0.

De todos los enfermos con CC, 38% se diagnostican en estadio III (T0-4N1-2). Estos pacientes tienen una SG a 5 años tras la cirugía de menos del 50%. Se han identificado 3 subgrupos con distinto pronóstico: T1-2N1 (IIIA), T3-4N1 (IIIB) y T0-4N2 (IIIC). La SG a 5 años es del 59.8%, 42% y 27.3%, respectivamente. Este hecho pone de manifiesto la heterogeneidad del estadio III y la importancia de su subcategorización para formular un pronóstico.

Década de 1980: quimioterapia vs. observación

El 5-fluorouracilo (5-FU) es la piedra angular del tratamiento del CC metastásico. Se han efectuado varios estudios para comparar la eficacia de dicha droga como tratamiento adyuvante con la sola observación. En ellos ha quedado demostrado un beneficio modesto pero significativo del fármaco. Además, un metanálisis llevado a cabo en 1988 mostró una significativa reducción del riesgo de recurrencia con la administración posoperatoria de regímenes en base a 5-FU.

5-FU más levamisol

Algunos estudios con un escaso número de pacientes han sugerido un posible efecto beneficioso del levamisol, un agente antihelmíntico con propiedades inmunomoduladoras, como tratamiento adyuvante. El *North Central Cancer*

Treatment Group publicó un trabajo aleatorizado que comparó la resección quirúrgica como única terapéutica con la resección quirúrgica asociada al tratamiento adyuvante con levamisol, 5-FU o una combinación de ambos. Esta última opción resultó en una mejoría significativa de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con CC estadio III y en un incremento del 12% de la SG. En base a estos resultados confirmados por estudios posteriores, la *Consensus Conference* de NCI recomendó, en 1990, la administración durante un año de la asociación 5-FU/levamisol como tratamiento estándar para los pacientes en estadio III.

Década de 1990: 5-FU más ácido folínico

La administración de ácido folínico (AF) resulta en la disminución de la síntesis de ADN, lo cual es especialmente evidente en las células neoplásicas caracterizadas por una alta tasa de crecimiento. Varios estudios evaluaron la eficacia de dicho agente como biomodulador del 5-FU.

El grupo IMPACT llevó a cabo un análisis retrospectivo de 5 estudios que habían evaluado la combinación 5-FU/AF como quimioterapia adyuvante. En los sujetos en estadio III dicho régimen administrado durante 6 meses logró disminuir la mortalidad en un 22% e incrementar la SG de 78% a 83%. En base a dichos resultados, la recomendación de tratamiento adyuvante fue la combinación de 5-FU modulado por el AF durante 6 meses.

Siglo XXI: fluoropirimidinas por vía oral y terapias combinadas

Fluoropirimidinas por vía oral

La capecitabina es un precursor del 5-FU que se administra por vía oral. Se ha demostrado que es una alternativa efectiva al 5-FU/AF como tratamiento de primera línea para el CC metastásico, especialmente en pacientes en estadio III.

Otra fluoropirimidina utilizada por vía oral es el UFT; está constituido por tegafur y uracilo en una relación molar de 1 a 4. El primero es activado a 5-FU en el hígado, mientras que el uracilo inhibe su catabolismo en ese órgano, alcanzando concentraciones más altas en las células tumorales que en la sangre y en los tejidos normales. En un estudio que incluyó 1 608 pacientes con enfermedad en estadio II y III, el UFT/AF logró una SG y una SLE similar a la obtenida con el 5-FU/AF administrado en bolo.

Tratamientos combinados

El oxaliplatino y el irinotecán son agentes efectivos para el tratamiento del CC metastásico, especialmente en combinación con 5-FU. Ambos han sido evaluados como tratamiento adyuvante. El estudio MOSAIC analizó el esquema 5-FU/levamisol en comparación con la combinación de oxaliplatino con 5-FU/AF administrado cada 2 semanas (FOLFOX 4) en 2 246 pacientes con CC en estadio II/III. La SLE a 3 años fue del 78.2% con FOLFOX 4, similar a la obtenida en quienes habían recibido 5-FU/levamisol. Sin embargo, el



Información adicional en www.siic.salud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

primer esquema logró una reducción del riesgo de recurrencias del 23%. Además, la probabilidad de supervivencia a los 6 años resultó del 73% con FOLFOX 4 y de 68.6% con 5-FU/levamisol.

Otro estudio llevado a cabo en 2 407 pacientes comparó el último esquema con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF administrado en bolos semanales (FLOX). En términos generales, la toxicidad de FOLFOX 4 fue inferior a la de FLOX, salvo por la neuropatía sensitiva grado 3, más frecuente con el primero. El esquema FLOX ocasionó mayor toxicidad gastrointestinal, incluida una enteropatía caracterizada por diarrea intensa con deshidratación y hallazgos radiológicos y endoscópicos de engrosamiento y ulceración de la pared intestinal.

El irinotecán ha sido evaluado como tratamiento adyuvante en combinación con distintos esquemas de 5-FU/AF. El agregado del primer fármaco no resultó en una mejoría de los criterios de valoración. Estos resultados negativos fueron inesperados dado que la droga había demostrado efectividad en los pacientes con CC metastásico. Al respecto, podría especularse que en las micrometástasis se expresarían mecanismos de resistencia a las drogas con mayor frecuencia que en las macrometástasis.

¿Está indicado tratar el estadio III?

Los pacientes con CC en estadio II tienen un pronóstico relativamente favorable después de la cirugía curativa, con una SG del 72% al 85%. La indicación de quimioterapia adyuvante en este contexto es un tema controvertido. Se han identificado factores de mal pronóstico: la infiltración hasta la serosa (T4), la invasión vascular o perineural, la obstrucción intestinal, la perforación, la escasa diferenciación del tumor y la resección de menos de 12 ganglios. Los pacientes con alguno de los mencionados factores presentan una SG a 5 años similar a la de los enfermos en estadio III, de alrededor del 60%. Por tal motivo, la quimioterapia adyuvante debería ser considerada en los casos con por lo menos uno de dichos factores, aunque esta estrategia no ha sido evaluada en forma prospectiva.

Un análisis retrospectivo de un subgrupo de 318 pacientes con CC en estadio II de alto riesgo (estudio Intergroup 0035) demostró una ventaja en la supervivencia de los casos tratados con quimioterapia adyuvante con 5-FU/levamisol. En cambio, el estudio IMPACT efectuado en 1 016 casos en estadio II de 5 países europeos no mostró una mejoría significativa de la SG después de la quimioterapia adyuvante con 5-FU/AF en comparación con la cirugía sola. Tampoco el estudio MOSAIC, que evaluó el uso de FOLFOX 4 en comparación con 5-FU/levamisol, demostró una mejoría de la SG ni de la SLE a 6 años en los pacientes en estadio II.

Un metanálisis que incluyó 3 302 sujetos con CC en estadio II y III comparó la efectividad de 5-FU/AF o 5-FU/levamisol con la cirugía sola. En los pacientes en estadio II, no se verificó una diferencia en la SG.

Se ha observado que los resultados dependen en gran parte de la calidad del procedimiento quirúrgico. En particular, la resección de un número inadecuado de ganglios se correlaciona con una mayor mortalidad. Por ejemplo, en un análisis de 35 787 pacientes con CC en estadio II se observó que la SG se correlacionó con el número de ganglios resecados. La resección de un número subóptimo de ganglios puede reflejar una resección incompleta con una subestimación del estadio tumoral. Esto, a su vez, puede llevar a la omisión de la terapia adyuvante con la consiguiente mayor probabilidad de recurrencias. La normativa actual recomienda la identificación de por lo menos 12 ganglios en la pieza de resección para una correcta estadificación.

¿Son los ancianos una población especial?

El CC se diagnostica en promedio a los 72 años y su incidencia aumenta con la edad. Un aspecto controvertido es

si cabe la recomendación de tratamientos potencialmente tóxicos y de alto costo, de 6 meses de duración, para los enfermos de 75 o más años. En un análisis que reunió los datos de 7 estudios en fase III se observó una ventaja del 7% en la SG en los pacientes de esa edad tratados con terapia adyuvante, sin incremento de la toxicidad.

La edad no sería un factor predictivo de mala tolerancia al tratamiento adyuvante aunque es, efectivamente, un factor pronóstico de SG, dado que la probabilidad de morir por causas no vinculadas a la neoplasia se incrementa con la edad.

El tema de optimizar el tratamiento

No queda claro todavía cómo minimizar la toxicidad sin reducir la eficacia de las terapias adyuvantes. La neuropatía sensitiva que ocasionan los esquemas que contienen oxaliplatino es una limitante importante en tanto afecta la calidad de vida. Algunos neuromoduladores como los complejos de calcio y magnesio, las drogas antiepilépticas, la amifostina, el ácido α -lipoico y el glutatión han demostrado cierto efecto preventivo, no confirmado en trabajos aleatorizados. Sólo el xaliproden, un agonista sintético de los receptores 5-HT1 ha logrado una reducción del 39% en la incidencia de la neuropatía grado 3-4 sin comprometer la eficacia del fármaco.

La toxicidad de la terapia adyuvante podría reducirse administrando tratamientos de menor duración. Varios trabajos que enfocaron este tema demostraron que la efectividad no disminuía a pesar de indicarse la terapéutica durante 3 meses en lugar de 6.

Por otra parte, los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor de crecimiento epidérmico han cobrado importancia en el tratamiento sistémico del CC metastásico. Varios estudios evaluaron la incorporación de tales anticuerpos a los esquemas de quimioterapia. El bevacizumab, un agente anti factor de crecimiento del endotelio vascular, está actualmente en investigación en 3 estudios de fase III en combinación con FOLFOX 6. Otro ensayo, el UK QUASAR-2, actualmente en curso, tiene el propósito de evaluar dicho agente en asociación con capecitabina en pacientes con CC en estadio III y estadio II de alto riesgo.

Dos estudios adicionales de fase III tienen como objeto investigar el cetuximab, otro agente anti factor de crecimiento del endotelio vascular en asociación con FOLFOX 6.

Factores pronósticos y predictivos moleculares: el inicio de una nueva era

La identificación de marcadores moleculares pronósticos en asociación con los parámetros clínico-patológicos podría ser de utilidad para individualizar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia y para seleccionar tratamientos con mayor efectividad y selectividad.

Aun cuando se han estudiado varios marcadores moleculares, ninguno de ellos ha sido validado en trabajos prospectivos.

Inestabilidad microsatelital

En 3 estudios se observó que la inestabilidad microsatelital de alta frecuencia resultó un factor independiente de supervivencia. Sin embargo, no queda claro qué papel desempeña dicho marcador en la evolución de los pacientes tratados con quimioterapia posoperatoria.

Inestabilidad cromosómica

En los sujetos con CC, la delección del cromosoma 18q es frecuente aunque su valor pronóstico es controvertido. En pacientes en estadio II y III, se observó una mayor supervivencia en los que no presentaban tal delección.

El gen de supresión tumoral p53 se ubica en el cromosoma 17p, el cual se encuentra mutado en el 50% de los sujetos

con CC. El valor predictivo de ese dato no está aún definido.

Recientemente se ha validado el valor predictivo de la mutación k-ras en relación con la respuesta al tratamiento con cetuximab en pacientes con CC metastásico.

Conclusiones

La terapia adyuvante para el CC ha significado un progreso evidente, habiéndose obtenido un beneficio en la supervivencia del 6% después de la administración de 5-FU/AF durante 6 meses. La combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF es considerada hoy el tratamiento adyuvante estándar para los pacientes a los que se les ha resecao un cáncer de colon en estadio III. En ese contexto, la capecitabina resultó por lo menos tan efectiva como el 5-FU/AF.

El papel que le cabe a la terapia adyuvante para el abordable de los enfermos en estadio II es todavía controvertido; los esquemas de 5-FU/AF podrían ser una opción para aquellos con algún factor de riesgo.

La identificación de marcadores moleculares podría resultar útil para la selección de pacientes. El desafío futuro será la aplicación de las terapias moleculares dirigidas, combinadas con los agentes citotóxicos convencionales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/107721

2 - El Cáncer Testicular: Prototipo de Tumor en los Adultos Jóvenes

Hayes-Lattin B, Nichols C

Oregon Health and Science University; Providence Cancer Center, Portland, EE.UU.

[*Testicular Cancer: A Prototypic Tumor of Young Adults*

Seminars in Oncology 36(5):432-438, Oct 2009

Debido a la eficacia del tratamiento, la tasa de supervivencia es elevada. Por lo tanto, se hace hincapié en la evaluación de las consecuencias de la enfermedad y de la terapia a largo plazo en los sujetos afectados.

Los tumores de células germinales (TCG) son las neoplasias malignas más frecuentes en los varones de entre 20 y 39 años. Su incidencia en ese grupo poblacional en los Estados Unidos se ha calculado en 11.8 casos cada 100 000 sujetos en el período 2001-2005. La administración de los tratamientos actuales ha permitido mejorar el pronóstico, ya que la tasa de supervivencia relativa supera el 96% en los primeros 5 años. En coincidencia, se ha descrito una reducción significativa de la mortalidad.

Sin embargo, la posibilidad de ofrecer un tratamiento óptimo puede ser difícil. Los autores recuerdan que, pese a su elevada prevalencia entre los varones jóvenes, los TCG testiculares representan sólo el 1% de la totalidad de las neoplasias malignas en los individuos de sexo masculino. No obstante, el cáncer de testículo (CT) se caracteriza por determinados parámetros biológicos, clínicos y psicosociales que distinguen a los individuos afectados de los demás pacientes oncológicos.

Biología tumoral

Los TCG se derivan de una lesión precursora denominada neoplasia intratubular de células germinales, la cual puede identificarse en los túbulos seminíferos. Estas células expresan factores de trascrición similares a los de las células madre

embrionarias, por lo que se presume que tienen su origen en gonocitos pluripotentes. Las células germinales primordiales se originan en el saco vitelino hacia la cuarta semana de vida intrauterina y migran a la cresta gonadal, donde se diferencian para después ubicarse en el escroto. Las anomalías en la diferenciación y la migración se vinculan con la aparición de diversos TCG. En función de sus características clínicas e histológicas, los tumores testiculares se dividen en seminomas y no seminomas (NS). Las neoplasias de características mixtas son consideradas como NS.

Los seminomas son la variedad relacionada con una mayor prevalencia en sujetos mayores de 35 años y constituyen el 60% de los tumores asociados con criptorquidia. El único subtipo definido por su actividad clínica e histológica es el seminoma espermatocítico, que en general puede curarse con el tratamiento quirúrgico.

Por otra parte, los NS incluyen los tumores del saco vitelino (TSV), los coriocarcinomas, el carcinoma de células embrionarias y los teratomas. La progresión de lesiones precursoras a TSV invasivos en adolescentes y adultos se asocia con la presencia de exceso de material genético en el brazo corto del cromosoma 12. En cambio, en sujetos prepúberes, los células del TSV son diploides o tetraploides. Esta variedad tumoral se relaciona con la producción de alfa-fetoproteína (AFP).

El coriocarcinoma es menos frecuente, pero se asocia tanto con la producción de gonadotropina coriónica humana (HCG) como con una rápida diseminación con metástasis viscerales y cerebrales. Asimismo, el carcinoma de células embrionarias produce elevadas concentraciones de HCG. En cambio, los teratomas se caracterizan por la presencia de elementos derivados del endodermo, el ectodermo y el mesodermo.

En otro orden, el predominio de los CT en los sujetos jóvenes se ha vinculado con alteraciones como la criptorquidia, la atrofia testicular, los síndromes de disgenesia de testículo y los antecedentes familiares de esta neoplasia. Por lo tanto, se supone la existencia de predisposición genética, factores intrauterinos o ambos en relación con la aparición de estos tumores. Además, desde el punto de vista epidemiológico se ha descrito que la incidencia del CT es significativamente superior en los individuos de raza blanca no hispanos.

Enfoque clínico

La forma más habitual de presentación del CT es como una masa testicular indolora, situación que deberá despertar un elevado grado de sospecha tanto en los propios pacientes como por parte del médico de atención primaria. La evaluación inicial incluye una ecografía y la determinación de los niveles circulantes de AFP, HCG y lactato deshidrogenasa (LDH). Los autores recuerdan que entre el 25% y el 35% de los pacientes con CT se presentan con otras manifestaciones, como dolor abdominal, lumbalgia, cefaleas, hemoptisis, u otros signos de metástasis.

El proceso diagnóstico de elección es la orquiectomía radical inguinal, dado que la biopsia transescrotal no constituye una técnica adecuada por el riesgo de diseminación de células tumorales. La estadificación se completa por medio de la radiografía de tórax y de otros estudios por imágenes, como la tomografía computarizada de tórax y abdomen e incluso la resonancia magnética de cerebro en los pacientes sintomáticos. Mientras que en los niños se emplea el sistema de estadificación propuesto por el *Children's Oncology Group* (COG), en los adultos se prefiere la utilización de la escala TNM en función de las normativas del *American Joint Committee on Cancer Clinical Staging*. Por lo tanto, resulta fundamental la integración y la cooperación entre ambas subespecialidades oncológicas.

Aquellos individuos sin signos clínicos de compromiso tumoral extratesticular se tratan inicialmente mediante la orquiectomía, y se proponen como estrategias posteriores la vigilancia activa y expectante, la resección de los ganglios retroperitoneales, la quimioterapia o, ante el diagnóstico de seminoma, la radioterapia. La vigilancia activa se considera una alternativa apropiada debido a los elevados índices de éxito terapéutico de los tratamientos de rescate. En el reciente protocolo ACGT0132 del COG, los pacientes con diagnóstico de tumores NS de bajo riesgo fueron controlados mediante observación y, en los casos de progresión, se administró un esquema de poliquimioterapia con bleomicina, etopósido y cisplatino. Los adultos con diagnóstico de tumores NS en estadio II o III reciben 3 ciclos de este esquema terapéutico en la dosis apropiada, con la posibilidad de omitir la administración de bleomicina en presencia de alergia o de alteraciones subyacentes de la función pulmonar. En estos casos se propone la indicación de 4 ciclos de quimioterapia con etopósido y cisplatino.

Por otra parte, el tratamiento de los seminomas difiere del de los tumores NS debido a su menor agresividad y a su elevada sensibilidad a la quimioterapia y al tratamiento radiante. Los pacientes en estadio I alcanzan tasas de curación de hasta el 85% con el tratamiento quirúrgico. Si bien pueden ocurrir recaídas tardías, la administración de bajas dosis de radioterapia en los ganglios paraaórticos o de un ciclo único de quimioterapia adyuvante con cisplatino se asocia con una reducción del índice de recidivas. En los sujetos con TCG refractarios o recurrentes, la quimioterapia secundaria es eficaz y se asocia con altas tasas de curación.

Los expertos advierten que los biomarcadores tumorales pueden vincularse con resultados falsos positivos. En este sentido, destacan que la AFP se eleva como consecuencia de errores de determinación, inflamación hepática o presencia de otras neoplasias, como el hepatoma. Asimismo, se ha descrito un incremento del nivel de HCG en los sujetos que consumen marihuana. Cuando los valores permanecen elevados a pesar de descartarse estos procesos, se recomienda la reestadificación y la pesquisa de enfermedad residual en órganos como el cerebro o el testículo contralateral.

Impacto psicosocial y efectos tardíos

Entre los efectos psicológicos tardíos relacionados con el CT se mencionan el temor a la recaída, la sensación de culpabilidad, los trastornos del sueño, las disfunciones cognitivas y sexuales, la ansiedad, la depresión y las dificultades para establecer una relación.

Por otra parte, los autores recuerdan que el CT y la quimioterapia pueden desencadenar efectos adversos médicos diferidos. Se destacan las alteraciones de las funciones renal y auditiva que se asocian con el cisplatino, así como la toxicidad pulmonar inducida por la bleomicina. En este sentido, advierten que una de las formas de presentación de esta afección son los nódulos subpleurales de origen farmacológico, que pueden confundirse con la presencia de enfermedad residual o con una recaída. Por otra parte, muchos pacientes describen episodios de fenómeno de Raynaud después de la exposición a la bleomicina e incluso se ha mencionado que los sujetos que recibieron quimioterapia por un CT presentan un mayor riesgo de isquemia de las grandes arterias. Asimismo, en estudios de seguimiento a largo plazo, se ha observado una mayor prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con antecedentes de CT.

En otro orden, estos enfermos tienen un mayor riesgo de padecer una segunda neoplasia, ya sea en relación con la aparición de CT en el testículo contralateral o bien como efecto adverso de medicamentos como el etopósido, el cual

se asocia en forma dependiente de la dosis con leucemias y mielodisplasia.

Además, la disfunción gonadal es un hallazgo frecuente en estos sujetos, incluso cuando sólo han sido tratados con una orquiectomía. De todos modos, la mayor parte de los enfermos pueden recuperar niveles apropiados de fertilidad después de 2 a 5 años.

Conclusiones

La epidemiología y las características biológicas permiten considerar al CT como el prototipo de las neoplasias malignas en el adulto joven. Debido a la eficacia de los tratamientos actuales, las tasas de supervivencia son elevadas. De todos modos, se reconocen las dificultades en la cooperación para la estadificación y el tratamiento entre los oncólogos pediátricos y para adultos. En este contexto, dada la prolongada expectativa de vida de estos pacientes, los autores concluyen que debe enfatizarse el control de la evolución a largo plazo.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/111644

3 - El Tratamiento de las Metástasis Hepáticas del Cáncer Colorrectal: Creciente Papel de la Resección Hepática en la Era de la Terapia Multimodal

Chiappa A, Makuuchi M, Andreoni B y colaboradores

University of Milano, Milán, Italia; University of Tokyo, Tokyo, Japón

[The Management of Colorectal Liver Metastases: Expanding the Role of Hepatic Resection in the Age of Multimodal Therapy]

Critical Reviews in Oncology Hematology 72(1):65-75, Oct 2009

Revisión acerca de las actuales estrategias de tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, con énfasis en las indicaciones de cirugía y en la potencial utilidad de la quimioterapia neoadyuvante.

El cáncer colorrectal (CCR) produce en Europa más de 200 000 muertes anuales, mientras que la incidencia de metástasis hepáticas en la presentación inicial no se ha modificado en las últimas 2 décadas. La estrategia curativa de mayor relevancia en estos enfermos es la resección quirúrgica radical. La presencia de más de 4 lesiones, la localización bilobar y la diseminación extrahepática se consideran contraindicaciones relativas para la hepatectomía.

Sin embargo, las definiciones acerca de los procedimientos quirúrgicos en sujetos con metástasis hepáticas de CCR (MH-CCR) han variado, entre otros factores, como consecuencia de la importante optimización de la quimioterapia. De este modo, la mayor utilización de esquemas terapéuticos neoadyuvantes permite realizar la cirugía en enfermos que previamente se consideraban como no operables. Asimismo, estos avances terapéuticos se acompañan de un perfeccionamiento de los métodos de estadificación preoperatorios, mediante los cuales pueden identificarse aquellos individuos con lesiones potencialmente resecables. Estos parámetros, así como las actuales técnicas quirúrgicas, se asocian con una menor mortalidad perioperatoria incluso cuando se efectúan resecciones extendidas. Se destaca que la crioterapia y la ablación por radiofrecuencia (ARF) constituyen herramientas de creciente difusión.

No obstante, no se han definido en la actualidad los criterios de respuesta terapéutica completa a la quimioterapia neoadyuvante. Se ha descrito la persistencia de la enfermedad de acuerdo con criterios histológicos a pesar de la aparente respuesta completa en términos radiológicos. En coincidencia, se señala un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) que puede no acompañarse con una mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE).

En este análisis, los autores efectuaron una revisión del tratamiento de las MH-CCR con evaluación de la resección hepática en pacientes con enfermedad extendida y de la repercusión de la quimioinmunoterapia en la respuesta terapéutica.

Alternativas de tratamiento

La única terapia curativa en los sujetos con MH-CCR es la resección quirúrgica con márgenes libres de lesión, la cual se asocia con tasas de supervivencia global de 37% a 58% a los 5 años. A pesar del concepto tradicional de que sólo alrededor del 15% de los pacientes resultan candidatos adecuados para este procedimiento, los avances en los sistemas de definición de riesgo en la etapa perioperatoria han permitido ampliar el número de enfermos con posibilidades de tratamiento quirúrgico. En distintas casuísticas se definieron como factores asociados con un peor pronóstico a la ausencia de márgenes libres, la presencia de afección extrahepática, la invasión de los ganglios linfáticos por parte del CCR primario, los valores preoperatorios elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA) y el escaso tiempo transcurrido entre la resección del tumor primario y la aparición de las MH-CCR.

Como consecuencia de esta ampliación en la selección de pacientes candidatas a una hepatectomía con fines curativos, se hace énfasis en los métodos prequirúrgicos de evaluación de la enfermedad. La tomografía por emisión de positrones adquiere una importancia especial, a pesar de su escasa disponibilidad y su alto costo. Se considera que esta técnica podría emplearse para definir la presencia de enfermedad extrahepática, de recurrencias intrahepáticas y, en algunos casos, para la evaluación de aquellas neoplasias localmente avanzadas que se presentan con metástasis.

Por otra parte, en las normativas propuestas para una hepatectomía segura se destaca el concepto de masa hepática adecuada remanente. Se recomienda la realización de este procedimiento cuando resulta posible conservar 2 segmentos hepáticos adyacentes con irrigación definida y drenaje biliar apropiado. Este remanente incluye al menos un 20% de la masa hepática en los pacientes con tejido hepático normal y cerca del 40% en caso de sujetos con enfermedades hepáticas. Los expertos recuerdan que la resección hepática se asocia con hemorragia importante, la cual constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el período posoperatorio. Se dispone de modalidades para disminuir la magnitud del sangrado durante la cirugía, con métodos que pueden incluir el aislamiento vascular. Agregan que el cálculo de un volumen residual hepático menor al recomendado puede considerarse como una indicación ya sea de embolización portal preoperatoria o bien de una hepatectomía en 2 etapas. El uso de ARF localmente destructiva representa una técnica suplementaria para ambas estrategias.

En otro orden, la administración de quimioterapia neoadyuvante de primera línea, seguida de una cirugía curativa de rescate, se ha convertido en un método con resultados terapéuticos comparables a la resección inicial de las MH-CCR. De todas maneras, la cirugía de resección constituye aún el tratamiento de elección, debido a su baja mortalidad asociada y sus efectos curativos. La terapia neoadyuvante se vincula con una repercusión considerable en

el 85% a 90% de los enfermos que no pueden ser operados inicialmente. Se estima que en el 40% de los individuos que reciben un régimen terapéutico que incluye oxaliplatino puede verificarse una mejoría en la estadificación que permite un posterior tratamiento quirúrgico. La administración de una terapia con irinotecán y oxaliplatino se ha asociado con un incremento de las tasas globales de respuesta y de supervivencia en comparación con la quimioterapia convencional con 5-fluorouracilo y leucovorina.

La recurrencia en los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante suele ser precoz y se asocia con una mayor incidencia de diseminación extrahepática. En consecuencia, esta estrategia terapéutica se vincula con una mejoría en la SLP, con menor repercusión en la SLE. En estos casos, la resección de las metástasis recurrentes constituye la única variable predictiva independiente asociada con la SLP. Este concepto guarda relación con la habitual persistencia histológica de la enfermedad a pesar de los signos de respuesta completa en los estudios por imágenes.

De todos modos, los detalles técnicos vinculados con el régimen de quimioterapia y su modalidad de administración, ya sea sistémica o intrahepática, constituyen aún un motivo de debate. En este sentido, se han sugerido diferentes recomendaciones en función de los resultados de distintas casuísticas. En las normativas del grupo *OncoSource*, integrado por radiólogos, oncólogos y cirujanos, se consideran como contraindicaciones absolutas para la hepatectomía la presencia de enfermedad extrahepática no resecable, el compromiso tumoral de más del 70% del tejido hepático, la insuficiencia hepática, la falta de condiciones clínicas para la cirugía o la combinación de estos factores. Entre las variables que no modifican los criterios de realización del procedimiento se destacan la edad, el estadio del tumor primario, el momento de la detección de las metástasis, la necesidad de transfusiones previas, el tipo de resección, la hepatectomía previa y los niveles preoperatorios del CEA.

Se discute acerca de la necesidad de administrar quimioterapia neoadyuvante a los enfermos con MH-CCR resecables, dado que algunos investigadores han informado que esta estrategia podría disminuir la incidencia de compromiso de los márgenes de resección. Sin embargo, estos hallazgos no fueron corroborados por otros autores. La quimioterapia intraarterial, por otra parte, se ha asociado con un incremento de la incidencia de peliosis, congestión sinusoidal y otras alteraciones, como la colestasis y la colangitis esclerosante e incluso la hemorragia intraoperatoria y complicaciones infecciosas graves. Asimismo, se dispone de escasos datos acerca de los efectos hepáticos específicos secundarios a la quimioterapia que puedan asociarse con la modificación de la técnica elegida para la cirugía.

El bevacizumab y otros fármacos que inhiben la angiogénesis representan opciones terapéuticas de interés y se ha propuesto su incorporación en la terapia de primera línea. De todas maneras, los expertos reconocen la falta de información acerca de los efectos hepatotóxicos del bevacizumab y su potencial efecto sobre la capacidad hepática de regeneración y reparación endotelial.

Por otra parte, no se han demostrado beneficios en la supervivencia relacionados con la administración de quimioterapia en el período posoperatorio, si bien los estudios disponibles se caracterizan por limitaciones metodológicas de importancia.

Discusión y conclusiones

Si bien existen controversias, los autores señalan que se han incrementado las indicaciones de hepatectomía curativa en los enfermos con MH-CCR. Entre las ventajas de la administración de quimioterapia neoadyuvante se hace mención a la reducción de las micrometástasis hepáticas, con

mejor pronóstico después de la realización de la hepatectomía. Entre las desventajas se hace hincapié en la toxicidad y la posibilidad de progresión de la enfermedad durante el tratamiento. En estos casos, la quimioterapia no parece vincularse con la aparición de nuevas metástasis no reseables durante el seguimiento, por lo cual parece apropiado distinguir entre aquellos enfermos que se beneficiarán con una hepatectomía formal y los que requerirán una segmentectomía individualizada a la espera de la respuesta al uso de citostáticos. La desaparición de una lesión en un lóbulo hepático como consecuencia de la acción de la quimioterapia puede permitir la resección de una metástasis presente en el lóbulo contralateral. Este enfoque es denominado por los autores como asincrónico, en oposición a la resección sincrónica de las metástasis hepáticas. Sin embargo, aún se dispone de escasos datos procedentes de estudios aleatorizados en relación con estos tratamientos.

Aún resta definir el momento apropiado para una cirugía de rescate. Del mismo modo, no se ha establecido todavía con certeza la utilidad de la ARF y otros tratamientos por ablación, que parecen reservarse para las recurrencias con múltiples localizaciones o como una terapia adjunta a la hepatectomía en presencia de enfermedad bilobar extendida. Los investigadores manifiestan que la diferenciación entre la hepatectomía con objetivos curativos o paliativos, en ausencia de mejores estrategias de quimioterapia o inmunoterapia, debe mantenerse en función de que los tratamientos curativos pueden modificar los parámetros de supervivencia. Los criterios convencionales de valoración para el análisis y la comparación de los nuevos tratamientos pueden resultar menos significativos en el contexto actual, concluyen los autores.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/111382

4 - Abordaje Terapéutico Múltiple en el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas en Estadio III: Análisis de un Estudio de Fase II que Utilizó Cisplatino y Gemcitabina en Combinación con Radioterapia Antes de la Cirugía

D'Angelillo R, Trodella L, Cesario A y colaboradores

Campus Bio-Medico University; Catholic University, Roma, Italia

[Multimodality Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer: Analysis of a Phase II Trial] Using Preoperative Cisplatin and Gemcitabine with Concurrent Radiotherapy]

Journal of Thoracic Oncology 4(12):1517-1523, Dic 2009

Las técnicas modernas de radioterapia y los nuevos agentes antineoplásicos mejoran la supervivencia de los enfermos con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III. El perfil de toxicidad de este abordaje múltiple es muy aceptable.

La tasa de supervivencia a 5 años del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado es de apenas un 20%. La radioquimioterapia representa el abordaje de primera línea para los enfermos con CPCNP localmente avanzado irresecable.

A principios de la década del noventa se comprobó una asociación directa entre la falta de control local, la aparición posterior de metástasis a distancia y la menor tasa de supervivencia global. Por este motivo, en la actualidad, las

estrategias combinadas representan la opción preferida de tratamiento. La radioquimioterapia se considera un abordaje neoadyuvante o de inducción destinado a incrementar la posibilidad de extirpación, en los pacientes no aptos para ser intervenidos quirúrgicamente en primera instancia. La "curación" de la enfermedad ganglionar (desaparición completa de todo signo tumoral) y, por ende, el descenso a estadios 0 a I se considera un fuerte factor predictivo de una mejor supervivencia global y libre de progresión. En la actualidad, este parámetro representa un marcador confiable para evaluar la eficacia de los diversos protocolos de inducción. Investigaciones recientes sugirieron que la radioquimioterapia es segura y más eficaz en comparación con la quimioterapia adyuvante utilizada en forma aislada. Sin embargo, todavía no se han establecido conclusiones firmes al respecto, especialmente en relación con los agentes de elección y con los esquemas más favorables de radiación (dosis y volumen, entre otros factores). En este estudio en fase II, los autores analizaron la eficacia de la quimioterapia combinada con gemcitabina y cisplatino en asociación con la radioterapia en términos de la reducción del grado tumoral y del índice de resección en pacientes con CPCNP considerados inicialmente no operables.

Pacientes y métodos

El estudio abarcó enfermos evaluados entre 2003 y 2007 con CPCNP confirmado por histología, localmente avanzado: estadio IIIB-2 o IIIB-T4N0-2, sin posibilidad de extirpación. Todos los pacientes fueron sometidos a mediastinoscopia o tomografía computarizada con emisión de positrones; con excepción de 4 enfermos, el resto tenía enfermedad mediastínica comprobada por anatomopatología. Sólo se incluyeron los pacientes con estadio T4 e imágenes radiológicas sugestivas de infiltración de la porción intrapericárdica de la arteria pulmonar; los restantes subtipos T4 fueron excluidos. Todos los enfermos fueron sometidos a tomografía computarizada de cerebro, tórax y abdomen superior y a estudio corporal total con radionucleidos.

La quimioterapia consistió en gemcitabina semanal en dosis de 300 a 350 mg/m² y cisplatino en dosis de 80 mg/m², en la primera y en la última semana de la terapia radiante aplicada en un único día o en 4 días consecutivos (20 mg/m²). El tratamiento se interrumpió transitoriamente en presencia de toxicidad esofágica, pulmonar o cardíaca grado 2 o 3 o en los enfermos con toxicidad hematológica o cutánea grado 3 o 4. La terapia pudo retrasarse en función del recuento de neutrófilos y de plaquetas, según la concentración de la creatinina y en presencia de un grado 2 o mayor de toxicidad hematológica. En los enfermos con toxicidad no hematológica grado 3 o con toxicidad hematológica grado 4 se indicó una reducción de la dosis del 25%. Por su parte, la radioterapia se interrumpió en los pacientes con toxicidad no hematológica grado 3 o cuando los efectos adversos se mantuvieron por más de 14 días.

La dosis de radiación fue de 50.4 Gy (1.8 Gy por día). El volumen tumoral macroscópico (VTM) se definió en base a la extensión y a los ganglios linfáticos metastásicos. El volumen "blanco" planificado fue equivalente al VTM más 1 cm de margen. Ningún paciente recibió irradiación ganglionar. Tres a cuatro semanas después de finalizado el tratamiento, los enfermos fueron evaluados nuevamente para determinar la posibilidad de cirugía. Los pacientes con respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o con enfermedad estable que reunieron los criterios para la cirugía fueron intervenidos. Los sujetos no aptos para la cirugía o con enfermedad progresiva recibieron un refuerzo de radioquimioterapia o de quimioterapia. Según los criterios del American Joint Committee on Cancer, la respuesta patológica completa se definió como pT0N0 mientras que la respuesta

patológica parcial fue la reducción de pT o de pN (sin incremento en el otro, en cuyo caso se consideró enfermedad progresiva). Los pacientes fueron controlados en forma seriada con broncoscopia y con tomografía computarizada. La curva del "tiempo hasta la aparición de eventos" se calculó con el método de Kaplan-Meier mientras que los factores predictivos de la supervivencia se determinaron con modelos de Cox multivariados. Las diferencias entre los grupos se valoraron con las pruebas exacta de Fisher o de *chi* cuadrado.

Resultados

Entre 2003 y 2007 se evaluaron 50 enfermos con CPCNP localmente avanzado. En la evaluación preliminar de los primeros 16 pacientes, el protocolo de inducción se asoció con una actividad del 43%; 7 enfermos sometidos a cirugía radical tuvieron un descenso en la estratificación patológica a estadios 0 a I. Los resultados alentaron a seguir con el protocolo.

Todos los pacientes recibieron el esquema planificado. Quince sujetos (30%) presentaron toxicidad hematológica grado 3 o 4 (principalmente leucopenia sin neutropenia febril) y 13 enfermos (6%) tuvieron toxicidad esofágica grado 3. Un paciente presentó toxicidad pulmonar grado 4.

El 94% de los enfermos (47 de los 50) completaron la radioterapia de inducción; 8 (16%) recibieron sólo una infusión de cisplatino. El índice de RP fue del 80% (n: 40) y el de enfermedad estable, del 2% (n: 1). El 18% (n: 9) presentó progresión del tumor local o a distancia.

El 82% de los pacientes (41 de 50) se consideró apto para la cirugía; 40 habían logrado la RP y un enfermo tenía RP con una única metástasis cerebral; en 36 de los 50 pacientes (72%) se realizó la resección completa (23 lobectomías, 6 bilobectomías y 7 neumonectomías). El índice de mortalidad periquirúrgica (en el transcurso de los 30 días posteriores a la intervención) fue del 8.3% (3 de 36). En todos los casos, los resultados anatomopatológicos finales confirmaron la RC. Un enfermo presentó un empiema pleural y un paciente tuvo sepsis sistémica.

El índice global de descenso en la estratificación patológica fue del 60%; en 13 enfermos (26%), el estadio disminuyó a 0, en 12 pasó a estadio I (24%) y en 5, a estadio II (10%). En 6 de los 50 pacientes (12%), el estadio III se mantuvo. Por lo tanto, el índice final de reducción de estadio fue del 50% para estadio 0 a I y del 22% para estadio II a III. Los enfermos con estadio III recibieron quimioterapia o radioquimioterapia.

Después de la cirugía, dos pacientes presentaron una recurrencia local; 11 enfermos tuvieron recidiva a distancia y 2 sujetos presentaron recurrencia local y a distancia. La mediana de la supervivencia global para todos los enfermos fue de 21.8 meses, con una tasa de supervivencia a los 3 años del 40.2%. En el momento de la publicación del estudio, 16 sujetos estaban vivos sin indicios de enfermedad. Todos habían sido operados y 13 de los 16 presentaron un descenso a estadio 0 a I. Cuatro pacientes estaban vivos, con enfermedad y 23 fallecieron como consecuencia del tumor.

Se comprobó una diferencia significativa entre los pacientes que respondieron y que fueron operados y los que no fueron sometidos a cirugía (mediana de la supervivencia de 38.8 meses respecto de 10.2 meses; $p = 0.001$). La mejor evolución se observó en los individuos con descenso del estadio patológico a 0 o I. La mediana de la supervivencia libre de enfermedad en toda la cohorte fue de 20 meses.

Discusión

El abordaje óptimo para los enfermos con CPCNP en estadio III todavía no se estableció con precisión ya que este grupo es muy heterogéneo, especialmente en términos de posibilidad de resección. Los pacientes con ganglios positivos

mediastínicos o con invasión vascular directa son pasibles de tratamiento neoadyuvante con la finalidad de reducir el volumen tumoral y de controlar la diseminación micrometastásica linfática y hematológica lo antes posible. El objetivo final es lograr un menor estadio tumoral mediante la reducción de la enfermedad ganglionar, un fenómeno que mejora la supervivencia. De hecho, se sabe que la quimioterapia neoadyuvante se asocia con la reducción anatomopatológica ganglionar en el 61% de los casos. En el contexto de la radioquimioterapia se han evaluado diversos esquemas; la combinación de cisplatino y etopósido es uno de los utilizados con mayor frecuencia.

Los hallazgos de la presente investigación sugieren que el agregado de cisplatino al tratamiento semanal con gemcitabina en el contexto neoadyuvante se asocia con un índice de RC anatomopatológica de alrededor del 30%, con desaparición de la enfermedad ganglionar en el 50% de los casos. Cabe mencionar que la respuesta patológica fue el principal factor predictivo de la supervivencia, inclusive superior al estadio clínico en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, en opinión de los autores, los pacientes con tumores IIIB-T4N0-2 no tendrían una evolución más desfavorable respecto de los sujetos con enfermedad IIIAN2; la respuesta estuvo esencialmente determinada por la cirugía y por el índice de respuesta anatomopatológica. La aplicación de las técnicas modernas de radioterapia y la administración de nuevos agentes antineoplásicos –gemcitabina, en combinación con los esquemas tradicionales a base de cisplatino– mejoran el índice de RC y el compromiso ganglionar; el resultado final es una mejor supervivencia. Más aun, el perfil de toxicidad de este abordaje múltiple parece ser aceptable. La morbilidad de la cirugía, especialmente en los enfermos que no son sometidos a neumonectomía, es baja, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/111385

5 - El Cáncer Colorrectal en los Adultos Jóvenes

Zbuk K, Sidebotham E, Bleyer A, La Quaglia M

McMaster University, Hamilton, Canadá; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York; St. Charles Medical Center, Bend, EE.UU.

[Colorectal Cancer in Young Adults]

Seminars in Oncology 36(5):439-450, Oct 2009

En comparación con los adultos mayores, es frecuente que los jóvenes con cáncer colorrectal tengan una enfermedad más avanzada en el momento del diagnóstico.

Alrededor del 6% de los 150 000 nuevos casos de cáncer colorrectal (CCR) diagnosticados en EE.UU. durante 2008 correspondieron a individuos menores de 40 años. Los datos del *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) demuestran que la incidencia de CCR aumenta en forma exponencial en las primeras décadas de vida.

Además, en los últimos 25 años se ha observado un incremento de la incidencia de CCR en los adultos jóvenes (más notorio para el cáncer de recto), en tanto que ha



Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

permanecido relativamente estable en los adultos mayores. La frecuencia de aparición es similar para hombres y mujeres.

Síndromes predisponentes

La mayoría de los CCR que ocurren en los adultos jóvenes son esporádicos. De hecho, en una revisión se ha documentado que sólo el 16% de los casos tenían factores predisponentes y el 22%, algún antecedente familiar de la enfermedad.

Existen dos síndromes familiares bien caracterizados que se observan con mayor frecuencia en los adultos jóvenes con esta neoplasia: el síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCRHNP) y la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Estos trastornos hereditarios que se transmiten en forma autosómica dominante son raros en los adultos mayores con CCR.

Los individuos con CCRHNP presentan un riesgo incrementado de CCR. En un 35% a 40% de los casos, la neoplasia es diagnosticada antes de los 40 años. Se localiza predominantemente en el colon derecho. Estos pacientes tienen también un riesgo aumentado de presentar neoplasias extracolónicas, incluido el endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, páncreas, tracto biliar, uréter, pelvis renal y tumores cerebrales.

El diagnóstico clínico de CCRHNP se basa en los criterios de Amsterdam. Sin embargo, algunos autores los han objetado por considerarlos demasiado estrictos, con riesgo de subestimar la verdadera presencia del síndrome. De hecho, Durno y col. identificaron en su registro de la ciudad de Toronto a 16 pacientes menores de 24 años con el síndrome de Lynch, de los cuales sólo el 50% cumplían con los requisitos de Amsterdam y en el 60% de los individuos que no los reunían hallaron la mutación del gen responsable de la enfermedad. El CCRHNP resulta de la mutación de genes MMR de las líneas germinales que reconocen y reparan errores de replicación del ADN, en áreas denominadas microsátélites. Estas regiones pueden aumentar o disminuir en longitud, fenómeno conocido como inestabilidad microsatelital (IMS), característico del CCRHNP.

La supervivencia de los individuos con CCR asociado a CCRHNP parece ser similar o mejor que la de los casos esporádicos.

La PAF afecta aproximadamente a 1 de cada 7 000 individuos. Su característica principal es la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de 100) en el colon. Prácticamente todos sus portadores padecerán CCR antes de llegar a la quinta década de vida de no haber sido operados con anterioridad. La edad promedio de presentación del CCR es de 39 años; el 7% de ellos ocurren antes de los 20 y el 15%, antes de los 25.

Los portadores de PAF presentan también un riesgo incrementado de otras neoplasias: adenocarcinomas de duodeno o periampulares, tumores desmoides, cáncer de tiroides y hepatoblastomas.

La pesquisa del síndrome con colonoscopia en los familiares directos de los pacientes con PAF debe comenzar a la edad de 10-12 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del CCR en el caso afectado (lo que ocurra antes).

Existe una variante de la PAF, la denominada PAF atenuada que se caracteriza por una menor cantidad de pólipos, de aparición más tardía, así como el CCR de localización preferente en el colon proximal.

El síndrome de Peutz-Jeghers se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos y una mayor incidencia de CCR y otras enfermedades extracolónicas en los adultos jóvenes.

Se ha informado la aparición de CCR con posterioridad a la radioterapia abdominal utilizada en afecciones como el rabdomiosarcoma. Las pautas del *Children's Oncology Group* (COG) recomiendan comenzar la pesquisa de CCR a los 35 años o 10 años después de haber recibido radioterapia (lo que ocurra más tardíamente), en aquellos niños o adolescentes que hayan recibido 30 Gy o más de radiación pélvica.

Finalmente, el riesgo de CCR se encuentra incrementado en los adultos jóvenes que han padecido una enfermedad inflamatoria del colon desde la niñez o la adolescencia.

Formas de presentación

La mayoría de los niños y adultos jóvenes que padecen CCR se presentan con dolor abdominal o hemorragia digestiva manifiesta u oculta. Otros posibles síntomas son la pérdida de peso y el cambio de los hábitos evacuatorios.

Los signos y los síntomas del CCR dependen de su localización. Los que asientan en el ciego y el colon ascendente, sitio predominante en los portadores de CCRHNP, suelen presentarse con anemia o grandes masas. En los tumores izquierdos son más frecuentes las alteraciones del ritmo evacuatorio y la disminución del diámetro de las heces.

Los tumores distales suelen presentarse con proctorragia. Hasta un tercio de los pacientes pueden manifestar pérdida de peso y anorexia. Algunos casos sufren un cuadro de dolor abdominal agudo sin que el diagnóstico pueda ser sospechado antes de la cirugía.

En general, en los adultos jóvenes, el diagnóstico de CCR puede retrasarse hasta 6 meses después del inicio de los síntomas y esto puede deberse tanto a factores del paciente como a la ausencia de sospecha por parte de los médicos.

Estudios diagnósticos

Los síntomas sugestivos de CCR deberían ser investigados con colonoscopia o, eventualmente, con estudios radiológicos del colon de no hallarse disponible la primera opción.

La colonoscopia se utiliza como recurso de pesquisa en los individuos con síndromes predisponentes y como técnica diagnóstica en los pacientes con síntomas sospechosos de CCR. Permite, además, la toma de biopsias y la extracción de pólipos. Las complicaciones inherentes a la técnica (hemorragia y perforación) se presentan en aproximadamente el 0.2% de los casos.

La colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual) se utiliza en los casos en los que la colonoscopia resultó incompleta por factores técnicos o por mala preparación.

La estadificación del CCR debe incluir la tomografía computarizada del tórax, el abdomen y la pelvis con la administración de contraste por vía oral e intravenosa.

La resonancia magnética y la ecografía transrectal han demostrado utilidad en los casos con tumores rectales, para predecir la invasión en profundidad y la extensión a la vecindad (compromiso ganglionar y de órganos vecinos). De esta manera, permiten identificar aquellos pacientes que se beneficiarán con la quimiorradioterapia neoadyuvante.

La tomografía por emisión de positrones combinada con la tomografía computarizada es la técnica más precisa para la detección de metástasis a distancia, aunque su uso de rutina no está recomendado.

Estadificación

Al igual que en los adultos mayores, el estadio tumoral es el más potente predictor de la evolución en los adultos jóvenes. El sistema de estadificación TNM es el más utilizado en los EE.UU. En Europa, se usa mayormente el sistema modificado de Duke.

En la base de datos del SEER se ha observado que los pacientes jóvenes con CCR tienen con mayor frecuencia estadios III y IV de la neoplasia en comparación con los adultos mayores ($p < 0.001$) al momento del diagnóstico.

Características patológicas

La mayoría de las series han mostrado que los adultos jóvenes se presentan con enfermedad neoplásica con mayor agresividad histológica. En ellos, los tumores son con mayor frecuencia escasamente diferenciados, mucinosos o con células en anillo de sello, características asociadas a un peor pronóstico.

En una revisión del SEER, el 21% de los tumores en los adultos jóvenes fueron mucinosos en comparación con el 10% a 12% en los adultos mayores. Del mismo modo, el 27% resultaron escasamente diferenciados en los primeros en comparación con el 15% en los adultos mayores de 40 años.

A nivel molecular, los CCR en los adultos jóvenes presentan una mayor frecuencia de la mutación k-RAS y de la pérdida de la característica heterocigota del cromosoma 18 en comparación con los adultos mayores. Por el contrario, los primeros tienen mayor IMS.

Tratamiento

Los autores enfatizan que para el tratamiento de estos pacientes es necesario un enfoque multidisciplinario.

Cirugía. El tratamiento quirúrgico debe seguir las pautas utilizadas para los adultos mayores: la resección en bloque del órgano y las estructuras adheridas al tumor, el pedículo vascular que lo irriga y los ganglios linfáticos que lo drenan.

Cuando el tumor se localiza en el ciego o el colon ascendente se efectúa una hemicolectomía derecha; para las lesiones entre el ángulo esplénico y el colon sigmoide se indica una hemicolectomía izquierda. En los tumores de recto debe efectuarse una escisión completa del mesorrecto para disminuir el riesgo de recurrencias locales.

Deben researse los ganglios linfáticos de la primera y la segunda estación. Esto es de primordial importancia para la estadificación y el tratamiento adyuvante. Se considera que la resección de ganglios es suficiente cuando por lo menos 12 son identificados en la pieza quirúrgica. Sin embargo, en un estudio efectuado en una población pediátrica con CCR se determinó que el número de ganglios útil para establecer el pronóstico era 17 o más.

Quimioterapia. Al igual que en los mayores, la quimioterapia está indicada en los adultos jóvenes después de la resección quirúrgica en la que se halló enfermedad en estadio III. Algunos trabajos sugieren también administrar quimioterapia a los pacientes con enfermedad en estadio II con factores de riesgo: perforación u obstrucción intestinal, un número inadecuado de ganglios reseados, tumores muy indiferenciados, o con invasión linfática, vascular o perineural. En la actualidad se están realizando intentos para subclasificar los tumores según sus características moleculares para identificar a los pacientes con enfermedad en estadio II que podrían beneficiarse con la quimioterapia.

El tratamiento estándar para los sujetos con neoplasias en estadio III es la administración de regímenes en base a 5-fluorouracilo por 6 meses. Se ha demostrado la superioridad de los esquemas de 5-fluorouracilo/leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX) durante 6 meses sobre el 5-fluorouracilo más leucovorina en estudios aleatorizados. Por lo tanto, el esquema FOLFOX es considerado hoy el tratamiento adyuvante estándar para los pacientes con CCR en estadio III.

En algunos casos de CCR en estadio IV se han registrado supervivencias mayores de 5-10 años utilizando esquemas agresivos que incluyen irinotecán u oxaliplatino con posterior resección de la metástasis, especialmente si están limitadas al hígado.

En los pacientes con enfermedad irresecable, la supervivencia se ha incrementado desde el promedio histórico de 6-8 meses a más de 22 meses en algunas series. Los tratamientos actuales suelen agregar a los agentes citotóxicos tradicionales, las terapias moleculares dirigidas.

La efectividad de estos esquemas parece no estar relacionada con la edad de los enfermos. En un metanálisis sobre quimioterapia paliativa para pacientes con CCR metastásico, no se halló relación entre la edad menor de 50 años y la supervivencia global o libre de progresión.

Nuevas modalidades (terapias dirigidas). Algunos agentes

biológicos han demostrado actividad sobre las metástasis del CCR en pacientes adultos y han sido incorporados a la práctica diaria. Entre ellos se incluyen los anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (panitumumab y cetuximab) y el inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) bevacizumab.

El EGFR es expresado por una gran variedad de tumores sólidos. Su activación promueve el crecimiento tumoral a través de la estimulación de la proliferación celular, de la angiogénesis, de la invasión y de la inhibición de la apoptosis. Es por lo tanto un blanco lógico de las terapias antineoplásicas.

Se ha demostrado que los tumores con mutaciones k-RAS no responden a la inhibición de dicho factor, por lo que su uso está restringido a los tumores con k-RAS salvaje.

El panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que se une competitivamente al EGFR evitando la fosforilación de la tirosina quinasa. Ha sido aprobado recientemente en varios países como monoterapia para los CCR con metástasis, refractarios a la quimioterapia.

En forma similar, el cetuximab fue aprobado en combinación con el irinotecán y como monoterapia en los pacientes refractarios a la quimioterapia.

El VEGF es uno de los reguladores de la angiogénesis, proceso esencial para el crecimiento tumoral y la aparición de metástasis. El bevacizumab, en un estudio de fase III en combinación con 5-fluorouracilo, leucovorina e irinotecán resultó más efectivo para prolongar la supervivencia que la quimioterapia sola.

Radioterapia. La radioterapia es parte del tratamiento multimodal del carcinoma de recto. En combinación con el 5-fluorouracilo puede ser indicada antes o después de la cirugía en los tumores en estadio III o IV y en los que tienen ganglios positivos. Las neoplasias que se consideran irresecables al momento de ser diagnosticadas deberían ser tratadas con quimiorradioterapia con el objeto de reducir la masa tumoral y permitir una posterior resección.

Pronóstico

En comparación con los adultos mayores, es frecuente que los jóvenes presenten una enfermedad más avanzada en el momento del diagnóstico.

En un registro del SEER pudo observarse que la supervivencia global a 5 años fue significativamente inferior en los adultos jóvenes en comparación con los mayores (61.5% frente a 64.5%). Sin embargo, al ajustar la supervivencia por estadios se comprobó que, en realidad, la supervivencia fue mayor en los adultos jóvenes con enfermedad en estadio II (88.6% frente a 82.7%), igual para los del estadio III y significativamente mayor para los del estadio IV (18.1% frente a 6.2%). En los pacientes más jóvenes, explican los autores, se habían reseado más ganglios durante la cirugía y, por lo tanto, la probabilidad de recibir quimioterapia adyuvante fue mayor en ellos, lo que influyó en su mejor evolución.

La mortalidad posoperatoria resultó menor en los adultos jóvenes. En los pacientes de alrededor de 20 años, la supervivencia decrece en forma importante, tal como ocurre en los niños y los adolescentes con CCR.

Consideraciones especiales

Consecuencias pronósticas y predictivas de la IMS

La IMS es un hallazgo frecuente en los casos de niños y jóvenes con CCR. Durno y col. encontraron evidencias de IMS en 8 de 11 (73%) tumores de individuos de 9 a 24 años, el 50% de los cuales tenían las características del CCRHNP. Dalta y col. informaron IMS en 6 de 13 (46%) pacientes menores de 21 años; sólo un tercio de ellos tenían antecedentes familiares de CCR.

En comparación con los tumores con estabilidad microsatelital, aquellos con IMS son más proximales, de mayor grado y tienen mejor pronóstico.

Salud reproductiva en los adultos jóvenes con CCR

Un aspecto relevante del tratamiento adyuvante del CCR en los pacientes jóvenes es su efecto sobre la fertilidad. La administración de 5-fluorouracilo tiene poca influencia sobre la fertilidad futura de la mujer. Se desconoce, sin embargo, si el oxaliplatino puede generar una insuficiencia ovárica prematura e irreversible.

En un estudio que abordó el tema de la fertilidad posquimioterapia se observó que alrededor del 40% de las mujeres en edad fértil que la habían recibido tuvieron dificultades para quedar embarazadas.

Además, existe el riesgo de infertilidad asociado a la cirugía del CCR. Dicho riesgo es superior tras la resección de tumores de recto en relación con los del colon. Las adherencias posoperatorias son las responsables del trastorno.

Además, la radioterapia utilizada para el tratamiento del cáncer de recto tiene alto impacto sobre la fertilidad. En las mujeres jóvenes con CCR deberían considerarse opciones como la transposición ovárica, la criopreservación de óvulos, embriones o tejido ovárico para preservar la fertilidad. En los pacientes varones debería proponerse la preservación de esperma.

Cáncer de colon durante el embarazo

La aparición de un CCR durante el embarazo es una eventualidad infrecuente con una incidencia del 0.002%. Muchos síntomas de la neoplasia son similares a los que aparecen durante el curso del embarazo, lo que retrasa el diagnóstico. El enfoque terapéutico de las embarazadas con CCR es complejo y debe ser multidisciplinario.

El riesgo de teratogenicidad de la quimioterapia es mayor durante las primeras 12 semanas de gestación. Se recomienda iniciarla después de inducir un parto prematuro (alrededor de las 31 semanas) o al finalizar el embarazo. Se han comunicado 2 casos con CCR metastásico que recibieron FOLFOX después de las 20 semanas de gestación, sin efectos secundarios sobre el feto. La lactancia está contraindicada durante la quimioterapia. Se recomienda a todos los pacientes jóvenes que reciben quimioterapia, tomar medidas efectivas de anticoncepción.

Neuropatía inducida por oxaliplatino

La neuropatía inducida por el oxaliplatino es un tema preocupante. Se manifiesta habitualmente por disestesia y parestesias en manos y pies. En algunos casos, por dolor intenso e impotencia funcional. Los síntomas suelen desaparecer con el tiempo pero pueden persistir por varios años en alrededor del 12% de los casos.

Conclusiones

Aunque el CCR es poco frecuente en los adultos jóvenes, su incidencia aumenta significativamente en la tercera y cuarta década de la vida. La mayoría de los casos presentan enfermedad en estadio III o IV al ser diagnosticados.

Aunque la tolerancia a los tratamientos agresivos es mayor en los adultos jóvenes, existen limitaciones relacionadas con la toxicidad, en especial en cuanto a la fertilidad. La caracterización molecular de estos tumores permitirá aplicar terapias más dirigidas y la generalización de las estrategias de pesquisa posibilitará diagnosticar tumores en estadios más tempranos.

6 - Integración de la Quimioterapia Adyuvante y Neoadyuvante en Pacientes con Metástasis Hepáticas Resecables de Cáncer Colorrectal

Hebbar M, Pruvot F, de Gramont A y colaboradores

University Hospital, Lille; Saint-Antoine Hospital, París, Francia

[Integration of Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy in Patients with Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer]

Cancer Treatment Reviews 35(8):668-675, Dic 2009

Diversos estudios atribuyen efectos beneficiosos al uso de quimioterapia adyuvante y neoadyuvante en los pacientes con metástasis hepáticas resecables de cáncer colorrectal.

El principal sitio de aparición de metástasis de cáncer colorrectal (CCR) es el hígado. Actualmente está reconocido que su resección completa mejora la supervivencia, con tasas del 25% al 50% a los 5 años, aunque con tasas de recaída del 50% al 75% a 2 años. Las metástasis en otras localizaciones como pulmones y peritoneo son menos frecuentes. Se han realizado diversos estudios acerca del papel de la quimioterapia (QT) en el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas resecables, con resultados contradictorios debido a las numerosas variables contempladas como la vía de administración (locorregional o sistémica), la cronología (adyuvante o neoadyuvante) y las drogas empleadas (floropirimidina con oxaliplatino o irinotecán, o sin ellos).

QT locorregional o sistémica QT locorregional

La administración regional hepática de QT se fundamenta en que el hígado representa el lugar más frecuente de recurrencia luego de la resección de metástasis hepáticas. Las ventajas de esta estrategia son la posibilidad de utilizar dosis elevadas de QT para las posibles micrometástasis remanentes y evitar la exposición de otros órganos. La infusión por vía arterial hepática (IAH) podría incluso proteger el tejido sano; el hígado presenta una doble irrigación y las metástasis dependen de la arterial en tanto que las células hepáticas normales, de la circulación portal.

Los primeros estudios que evaluaron la efectividad de la QT basada en 5-fluorouracilo (5-FU) o floxuridina en pacientes con metástasis hepáticas irresecables indicaron una mayor tasa de respuesta (42.9% frente a 18.4% con QT sistémica) aunque sin mejorías en la supervivencia (15.9 frente a 12.4 meses). Sólo un trabajo demostró ventajas de la QT con 5-FU frente a la administración en bolo de 5-FU-leucovorina en relación con las tasas de respuesta y la supervivencia. Estos resultados no avalan el uso aislado de QT por IAH basada en fluoropirimidina en pacientes con metástasis hepáticas inicialmente irresecables.

Es llamativo que la mejoría en las tasas de respuesta no se refleje en un aumento de la supervivencia. Los autores señalan que esta discrepancia también se observó con el uso sistémico de esquemas con fluoropirimidina, lo que podría implicar que la falta de efectos sobre la supervivencia de la IAH se relacione más con la clase de QT que con la vía de administración.

Existen estudios que señalan una mayor efectividad de la QT por IAH con el empleo de esquemas basados en oxaliplatino o irinotecán.

Todos estos trabajos han impulsado la investigación de la QT locorregional luego de la resección de metástasis hepáticas. Si bien los primeros resultados fueron alentadores (supervivencia a los 5 años del 13% al 57%), los estudios se hicieron con poblaciones escasas y diferentes vías de administración (arterial o portal) y esquemas de QT (5-FU, doxorubicina, epirubicina, mitomicina C), además de observarse una alta tasa de recurrencia en otros órganos, especialmente en pulmones.

El análisis de 7 estudios aleatorizados que compararon el tratamiento quirúrgico solo de metástasis hepáticas con aquel seguido de IAH de 5-FU-leucovorina señaló frecuentes eventos adversos relacionados con este último, lo que podría influir en la escasa mejoría en la supervivencia. Se destaca además la falta de una QT de segunda línea al momento de estos trabajos.

Con base en estos datos no debería considerarse la QT locorregional como adyuvante luego de la resección de las metástasis hepáticas del CCR, aunque los autores consideran interesante evaluar esquemas locorregionales con oxaliplatino o irinotecán.

QT locorregional más QT sistémica

El fundamento de la combinación de QT locorregional y sistémica deriva de la frecuencia de las recaídas en órganos distintos del hígado luego de la IAH sola y la existencia de nuevos esquemas sistémicos altamente efectivos.

En el principal estudio prospectivo aleatorizado en este sentido (*Memorial Sloan Kettering trial*), luego del tratamiento quirúrgico los pacientes fueron asignados a recibir 6 ciclos de IAH con floxuridina más QT sistémica con 5-FU con leucovorina o sin ella, o sólo el mismo tratamiento sistémico por 6 semanas. Se observó un aumento significativo de la supervivencia a 2 años y de la supervivencia libre de recaídas, y los pacientes con mayor riesgo (de acuerdo con la escala de Blumgart) fueron los más beneficiados. El 27% de los participantes tenían 4 o más metástasis hepáticas. Este fue el primer trabajo que mostró la utilidad de la QT adyuvante luego de la resección de las metástasis, aunque algunos aspectos limitaron su aplicación en la práctica habitual, entre ellos, su carácter unicéntrico, su particular rama de control, y la toxicidad grave (diarrea, neutropenia o mucositis) y las complicaciones locales (esclerosis biliar, infección del catéter o trombosis) asociadas con la QT combinada.

Otro estudio de características similares señaló mejorías en la supervivencia libre de recaídas a 4 años pero no en la supervivencia global.

El uso de IAH junto con QT sistémica parece reducir el riesgo de recaída, aunque con una alta toxicidad. Dada la disponibilidad de nuevos agentes sistémicos, los autores consideran cuestionable el valor de la QT por IAH.

QT sistémica sola

Estudios retrospectivos han señalado que el uso de QT sistémica posoperatoria se ha asociado con una tendencia a mejorar la supervivencia y reducir la recurrencia. En una serie de 235 pacientes se aplicó QT adyuvante a 99 (principalmente esquemas basados en 5-FU-leucovorina) y se observó una tasa de supervivencia de 53% frente a 25% en los que no la recibieron. Los efectos de la QT posoperatoria con 5-FU-leucovorina en bolo fueron evaluados en dos estudios aleatorizados en comparación con los de la resección sola de metástasis hepáticas. Su análisis conjunto señaló una mediana de supervivencia libre de recaída de 27.9 meses con la QT y de 18.8 meses sin ella; los sujetos que recibieron la QT presentaron menor riesgo de recaída ($p = 0.026$); la mediana de supervivencia global fue de 62.2 meses frente a 47.3 meses en el grupo sometido sólo a resección, y aunque se observó una fuerte tendencia la diferencia no alcanzó valores estadísticamente significativos.

De acuerdo con estos resultados el papel de los esquemas con 5-FU-leucovorina (LV5FU2) luego de la resección de metástasis hepáticas se considera cuestionable. Sin embargo, varios oncólogos han propuesto esquemas con oxaliplatino e irinotecán que han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con metástasis inicialmente irresecables, permitiendo en algunos casos su posterior resección. A este respecto se han publicado recientemente los resultados de un estudio de

fase III que comparó la administración de 6 ciclos preoperatorios y 6 posoperatorios de FOLFOX-4 frente al tratamiento quirúrgico solo. Este incluyó 364 pacientes con hasta 4 metástasis hepáticas. El 78% de los participantes del grupo con QT recibió los 6 ciclos preoperatorios con una tasa de respuesta de 43.9%; las tasas de resección fueron similares en ambos grupos; la frecuencia de complicaciones posoperatorias fue algo mayor en el grupo con QT pero la toxicidad fue moderada. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión a 3 años, que resultó 7.2% mayor en el grupo con QT en el análisis por intención de tratar, 8.1% superior si se consideraban sólo los sujetos elegibles, y 9.2% mayor al considerar únicamente aquellos sometidos a la resección. Sin embargo, el beneficio demostrado sólo fue modesto y la superioridad del esquema FOLFOX-4 fue similar a la de los esquemas con 5-FU-leucovorina; en el análisis por intención de tratar la diferencia entre los grupos de tratamiento no fue significativa, tal vez por falta de potencia estadística debido a la escasa cantidad de casos o por los criterios de selección. El hecho de que los participantes presentaran no más de 4 metástasis implica que tenían un pronóstico relativamente bueno, y la magnitud de los beneficios obtenidos con la QT sería limitada. Sólo unos pocos pacientes recibieron los 12 ciclos propuestos. Los datos referidos a la supervivencia global aún no se han publicado. Sería importante realizar la comparación entre un esquema como FOLFOX-4 y otro con fluoropirimidina, aunque con los conocimientos actuales resultaría éticamente cuestionable.

Otro estudio evaluó el papel del irinotecán al comparar, luego de la resección, 12 ciclos de FOLFIRI con 12 de LV5FU2 en 321 pacientes; la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 21.6 meses y 24.7 meses respectivamente. Aún no pudo determinarse si estos resultados se debieron a la falta de eficacia del irinotecán o a la alta efectividad de LV5FU2.

QT neoadyuvante o adyuvante

En general, los estudios mencionados no trataron la cuestión acerca del momento ideal para comenzar la QT, antes o después de la resección quirúrgica. Muchos grupos multidisciplinarios proponen la QT posoperatoria en casos de metástasis metacrónicas y la QT preoperatoria en los de metástasis sincrónicas. Es probable que no pueda aplicarse una estrategia única para todos los pacientes y el tema deberá ser investigado en estudios futuros.

Los autores integraron el aspecto del momento de la QT en el diseño del estudio de fase III (MIROX), actualmente en marcha; en él se compara el esquema de 12 ciclos de FOLFOX-4 con otro experimental que consiste en 6 ciclos de FOLFOX-7 (donde la dosis de oxaliplatino alcanza los 130 mg/m²) seguidos de 6 de FOLFIRI. Este esquema podría reducir el riesgo de neuropatía sensitiva asociado con el oxaliplatino y aumentar la eficacia, ya que no hay resistencia cruzada entre esta droga y el irinotecán.

En la fase II del estudio con 47 pacientes con metástasis hepáticas resecables, 25 recibieron la QT luego de la resección y 22 en forma perioperatoria (6 ciclos antes y 6 después); se observó una tasa de supervivencia libre de recaída a 2 años del 47%. La tasa objetiva de respuesta en los sujetos que recibieron QT antes de la cirugía fue del 77%. En la fase III los enfermos se agruparon de acuerdo con tres parámetros: uso de QT antes o después de la cirugía; empleo de resección quirúrgica o ablación por radiofrecuencia, y puntajes de la escala de Blumgart de 0 a 1, de 2 a 3 o de 4 a 5. Esto último permitió incluir pacientes con más de 4 metástasis. Los criterios de Blumgart comprenden el intervalo entre el tumor primario y las metástasis, el compromiso ganglionar del tumor primario, el tamaño de las metástasis (mayor o menor de 5 cm) y los niveles preoperatorios de antígeno

carcinoembrionario ([CEA] superiores o inferiores a 200 mg/l). Se recomienda un esquema FOLFOX perioperatorio en presencia de más de 1 factor de mal pronóstico, aun con metástasis resecables; aunque en casos de metástasis única y pequeña (de hasta 3 cm) se recomienda primero la cirugía para evitar una respuesta completa que la dificultaría. Se planea incluir 284 sujetos en total y se postula que este estudio reflejará la práctica habitual sin selección de un subgrupo definido de pacientes.

Otro punto importante a considerar es el potente triple esquema de 5-FU-oxaliplatino-irinotecán (FOLFOXIRI o FOLFIRINOX). En un estudio realizado en pacientes con metástasis hepáticas irresecables el FOLFOXIRI mostró una alta tasa de respuesta (60% frente a 34% con FOLFIRI); esto permitió lograr una tasa de resección completa del 15% (frente a 6%) con una importante tasa de supervivencia a los 5 y 8 años (42% y 33%). Luego un estudio de fase II que comparó diversos esquemas de QT en pacientes con metástasis inicialmente irresecables reveló mejores respuestas con FOLFIRINOX y altas dosis de FOLFIRI (57% y 47%) así como mayores tasas de resección (37% y 36%). Se continuará el estudio en fase III. Como limitación de los esquemas mencionados se señala la posibilidad de una respuesta excesiva que reduzca la identificación de las metástasis para la cirugía. En relación con su uso posoperatorio queda por definir la cantidad adecuada de ciclos, que podría ser inferior a 12.

La importancia del daño hepático inducido por QT

La QT preoperatoria puede generar esteatohepatitis por QT o dilatación sinusoidal, lo que puede aumentar el riesgo de infección y mortalidad luego de la resección de las metástasis. En un estudio en 406 pacientes que recibieron QT preoperatoria con esquemas basados en fluoropirimidina, irinotecán con 5-FU u oxaliplatino más 5-FU, hubo 36 (8.9%) sujetos con esteatosis, 34 (8.4%) con esteatohepatitis y 22 (5.4%) con dilatación sinusoidal. El oxaliplatino se asoció con la dilatación sinusoidal y el irinotecán fue más propenso a producir esteatohepatitis. La mortalidad a 90 días fue más elevada en los que presentaron esteatohepatitis (14.7% frente a 1.6%). Otro estudio confirmó la asociación específica entre el tipo de lesión hepática y la droga, pero no el aumento de la mortalidad o morbilidad posoperatoria. También se señaló que la esteatohepatitis fue más frecuente entre los sujetos obesos y afectó la posibilidad de resecciones amplias. En los casos con lesión vascular grave inducida por QT hubo mayores requerimientos de transfusión y los que recibieron 12 ciclos o más de QT preoperatoria tuvieron mayores complicaciones. Estos resultados respaldan el uso de tratamientos preoperatorios breves (2 a 3 meses) y la resección de las metástasis apenas se consideren resecables sin esperar la mejor respuesta. Esto alcanzaría para evaluar la quimiosensibilidad y, en caso de buena tolerancia, se podría usar el mismo esquema luego de la cirugía y así evitar una mayor complejidad del acto quirúrgico.

Conducta en caso de respuesta completa luego de la QT

Los esquemas de QT más recientes que incluyen oxaliplatino con irinotecán o sin él se asocian con tasas de respuesta objetiva significativas, especialmente con metástasis limitadas a un solo órgano. Si la tasa de respuesta se ubica entre el 40% y el 60%, la tasa de respuesta completa suele estar entre 5% y 10%. En una proporción sustancial de los pacientes con respuesta parcial algunas metástasis pueden volverse indetectables en los estudios por imágenes, lo que puede complicar la tarea de los cirujanos. La resolución imagenológica no implica curación, como se demostró en un trabajo que señaló un 80% de proliferación tumoral residual microscópica en esos casos, por lo que se recomienda, de ser posible, la resección de cualquier cicatriz visible o sitios

conocidos de metástasis. En la actualidad la indicación es administrar QT preoperatoria con FOLFOX, pero en caso de metástasis pequeñas la tasa de respuesta completa luego de 6 ciclos es alta, por lo que sería preferible dar sólo 2 o 3 ciclos o incluso evitar la QT antes de la cirugía, especialmente ante metástasis metacrónicas.

El futuro de las terapias dirigidas

Las terapias dirigidas han mejorado sustancialmente el pronóstico de los pacientes con metástasis irresecables. El uso del fármaco antiangiogénico bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor soluble de crecimiento endotelial vascular (VEFG), como tratamiento de primera o segunda línea junto con irinotecán u oxaliplatino, 5-FU y leucovorina, aumentó la supervivencia. Hay 2 estudios que señalan su capacidad de convertir metástasis irresecables en resecables. Sería más efectivo en etapas tempranas ya que se señaló que parece perder su eficacia si se emplea en pacientes con potentes tratamientos previos. Como terapia paliativa de primera línea ha demostrado un beneficio en la supervivencia global a 5 meses pese a una respuesta aumentada sólo en un 10%; se postula que el beneficio en la supervivencia se debe también a sus efectos sobre las micrometástasis y sobre el llamado *switch* angiogénico. Este es un hecho que respaldaría el uso de bevacizumab como adyuvante luego de la resección del CCR en estadio II o III. Se están realizando diversos estudios en este sentido. El uso de este agente como neoadyuvante en los casos de metástasis hepáticas resecables podría verse limitado por el aumento del riesgo de hemorragias o complicaciones de la circulación. Para evitar esto se recomienda esperar 6 a 8 semanas luego de la última dosis para la cirugía y reiniciarlo al menos 28 días después, estrategia exitosa en diversos estudios. También se están investigando otros inhibidores del VEFG y de tirosina quinasas, así como la talidomida.

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR) que se usó inicialmente en pacientes con CCR avanzado en combinación con irinotecán luego del fracaso de un esquema de QT basado en este último. Uno de los primeros estudios que combinó el cetuximab con FOLFOX como primera línea de tratamiento en sujetos con metástasis inicialmente irresecables presentó hallazgos notables en términos de tasa de respuesta (79%) y tasa de resección secundaria de metástasis (23%), aunque otras investigaciones obtuvieron resultados más modestos. Más tarde se señaló que el beneficio del cetuximab se limita a los pacientes con tumores negativos para mutaciones k-RAS. De todo esto se desprende que el agregado de cetuximab a la QT es posible en la primera línea de tratamiento y esta estrategia sería más interesante en los casos de metástasis limitadas al hígado, que podrían transformarse en resecables ante una buena respuesta. Se está evaluando el papel de la combinación de QT y cetuximab con bevacizumab o sin él, aunque se ha expresado preocupación por los efectos desalentadores de la combinación de bevacizumab y anticuerpos monoclonales contra el EGFR.

En el caso de los inhibidores de la tirosina quinasa por vía oral, si bien constituyen alternativas atractivas, tienen un perfil de seguridad insuficiente al asociarse con QT, con alta frecuencia de neutropenia de grado 3-4 y diarrea, y un estudio reciente de fase II señaló además que el agregado de gefitinib a FOLFOX no mejoró la eficacia.

Conclusiones

Diversos estudios sugieren un beneficio asociado con el agregado de QT adyuvante o neoadyuvante en los pacientes con metástasis hepáticas resecables. La combinación de esquemas basados en fluoropirimidina sistémica con IAH aumentó significativamente la supervivencia libre de recaída,

pero cuestiones técnicas limitan su utilidad en la práctica habitual. Con base en otros trabajos, la QT perioperatoria con FOLFOX-4 es considerada el tratamiento estándar, aunque recomendaciones de expertos sugieren posponerla en casos de metástasis resecables. La QT neoadyuvante podría estar indicada en presencia de al menos 2 factores de mal pronóstico: más de una metástasis, tumor mayor o igual a 5 cm, metástasis sincrónicas, compromiso ganglionar linfático del tumor primario, altos niveles de CEA. Ante metástasis pequeñas aisladas (menor o igual a 3 cm) es aconsejable evitar la QT neoadyuvante o monitorear cuidadosamente la respuesta tumoral en caso de usarse, con una evaluación luego de 2 o 3 ciclos para derivar al paciente al cirujano antes de lograr una respuesta completa.

Aún resta investigar si el esquema FOLFOX es superior al LV5FU2, si es posible acortar la duración de la QT mediante el uso de esquemas intensivos como FOLFIRINOX y si hay un papel definido para las terapias dirigidas. Los próximos estudios seguramente se llevarán a cabo con subgrupos de pacientes seleccionados para reflejar mejor las condiciones de la práctica habitual.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/111353

7 - Cáncer Orofaringeo: Potencial Consecuencia de la Infección Simultánea por el VPH y el VIH

Gillison M

Ohio State University, Columbus, EE.UU.

[*Oropharyngeal Cancer: A Potential Consequence of Concomitant HPV and HIV Infection*]

Current Opinion in Oncology 21(5):439-444, Sep 2009

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana viven cada vez más; por ende, es de esperar que se observe una mayor frecuencia de cáncer orofaringeo asociado con el virus del papiloma humano.

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La mayoría de estas neoplasias se asocian con el tabaquismo y con el consumo de alcohol; sin embargo, en los últimos años se comprobó que la infección por el virus del papiloma humano (VPH) también tiene un papel importante en la aparición de estos tumores.

Se sabe que el VPH participa en la aparición de prácticamente todos las neoplasias del cuello de útero; no obstante es el agente etiológico de sólo un tipo distintivo de CCECC. De hecho, los resultados de los estudios moleculares y epidemiológicos mostraron una fuerte asociación entre el VPH y las neoplasias de la lengua y de las amígdalas palatinas en la orofaringe. El VPH16 es el más importante en este sentido; está presente en el 90% al 95% de los tumores de orofaringe VPH positivos. Los VPH18, 33, 35, 45 y 59 le siguen en frecuencia.

Desde el punto de vista histológico existen diferencias considerables entre los tumores VPH positivos y negativos. Los primeros no están queratinizados; aunque suelen diagnosticarse en estadios más precoces, con mayor frecuencia se asocian con compromiso ganglionar (a menudo metástasis quísticas). Por lo general, los pacientes con tumores VPH positivos son más jóvenes, de raza blanca y

tienen un estado socioeconómico elevado, en comparación con los enfermos con tumores VPH negativos.

El VPH se transmite por vía sexual, tal como lo indican los estudios de evolución natural y los trabajos de casos y controles en pacientes con cáncer cervical. Más aun, todos los factores de riesgo sugestivos de exposición al VPH en el cáncer cervical también participan en la aparición del cáncer de orofaringe. Entre ellos cabe mencionar la corta edad en el momento de la primera relación sexual, el antecedente de una infección de transmisión sexual y un número elevado de parejas a lo largo de la vida (el riesgo de cáncer de la orofaringe aumenta particularmente en relación con el sexo oral con múltiples parejas). Un estudio reciente de casos y controles reveló que la seropositividad frente al VPH16 se asocia con un aumento de 32 veces en el riesgo de cáncer de orofaringe. El riesgo relativo de tumores en esta localización es entre 50 y 200 veces más alto en los pacientes con infección oral por el VPH16.

En términos de la etiopatogenia de estos tumores es importante conocer la interacción entre la infección oral por el VPH, el tabaquismo y el alcohol; estos dos últimos factores son cruciales en la aparición del CCECC tradicional. Por ahora no se sabe con exactitud si la infección aumenta el riesgo asociado con cada uno de estos factores convencionales de riesgo; sin embargo, la información en conjunto sugiere que existen dos tipos de tumores de cabeza y cuello: aquellos asociados con el patrón de comportamiento sexual y con la infección por el VPH, y los no relacionados con estos factores.

En las últimas dos décadas, la incidencia de cáncer de cabeza y cuello aumentó considerablemente en los EE.UU. y en los países escandinavos. En los EE.UU., la frecuencia de tumores de cabeza y cuello asociados con la infección por VPH se elevó considerablemente entre 1973 y 2004, especialmente en los hombres jóvenes; por el contrario, en el mismo período, la incidencia de tumores no relacionados con el VPH se redujo. Los cambios en la conducta sexual que comenzaron en la década del sesenta (sobre todo el aumento del número de parejas) seguramente influyeron en la epidemiología de estos tumores, con una mayor exposición oral al VPH y una menor exposición al cigarrillo. El resultado final fue un aumento de la frecuencia de los tumores orofaríngeos VPH positivos. Del mismo modo, una investigación realizada en Suecia reveló un incremento significativo de la frecuencia de tumores amigdalinos VPH positivos a partir de la década del setenta. En aquellos años, el porcentaje de neoplasias amigdalinas con expresión de ADN viral fue del 23%, mientras que en 2006 el porcentaje aumentó a un 93%. La variabilidad sustancial en las estimaciones del VPH como agente etiológico en este tipo de tumores seguramente está vinculada con los patrones de comportamiento sexual en cada sociedad. En conclusión, la infección oral por VPH de transmisión sexual aumenta sustancialmente el riesgo de un tipo particular de tumores de cabeza y cuello; es importante que los profesionales reconozcan que estas neoplasias no sólo están vinculadas al consumo de alcohol y de tabaco.

Riesgo de tumores asociados con el VPH en el VIH/sida

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un mayor riesgo de presentar cualquier tumor asociado con el VPH, por ejemplo, cáncer cervical, anal, vulvar y vaginal en las mujeres y de pene y ano en los hombres. Por su parte, los enfermos con infección por VIH/sida



Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

tienen 2 a 4 veces más riesgo de presentar tumores de cabeza y cuello, especialmente de la orofaringe y de las amígdalas.

Por ahora no es posible precisar la contribución del tabaquismo y de la infección por VPH en estos casos ya que ambos factores son muy frecuentes en los individuos con infección por el VIH.

El riesgo de cáncer de la cavidad oral y de la orofaringe se asocia con el nivel de inmunosupresión; asimismo, el riesgo de tumores *in situ* de cuello uterino, de vulva y de pene aumenta a lo largo del tiempo, antes de la aparición del sida, un fenómeno que sugiere la pérdida del control inmunitario sobre la infección. En un estudio se demostró que si bien el riesgo de cáncer de la cavidad oral y de la faringe está elevado inclusive en los pacientes con inmunosupresión leve a moderada (recuento de CD4+ de aproximadamente 500 células/ μ l) antes de la aparición del sida (tasa de incidencia estandarizada [TIE] de 1.7), el riesgo se eleva mucho más después del diagnóstico de este síndrome (riesgo relativo de 3.6). La TIE también está relacionada con el nivel de inmunosupresión: 1.5 en los sujetos con un recuento de CD4+ de alrededor de 750 células/ μ l en comparación con una TIE de 2.7 en los pacientes con un recuento de 200 a 349 células/ μ l. Otros investigadores también encontraron un aumento no significativo del riesgo de cáncer de labio, boca y faringe en asociación con la gravedad de la inmunosupresión. En los estudios realizados hasta la fecha se consideraron todas las neoplasias en general (labios, boca y orofaringe); sin embargo, señala la autora, actualmente se sabe que la infección por el VPH está claramente relacionada con los tumores de la orofaringe. Las estimaciones son complicadas porque el cáncer de cabeza y cuello es raro, inclusive entre los enfermos con infección por el VIH. El esfuerzo mancomunado es importante en este sentido ya que sólo de esta forma se podrá reunir un número elevado de casos para poder analizar directamente la relación entre la infección por el VPH y el riesgo de estos tumores entre los pacientes VIH positivos.

La información también es escasa en relación con las manifestaciones bucales infrecuentes de la infección por el VIH asociadas con el VPH; por ejemplo, papiloma respiratorio (VPH6 y VPH11), condiloma acuminado (VPH6) e hiperplasia epitelial focal (VPH13 y VPH32). Sin embargo, los hallazgos observados hasta la fecha ponen de manifiesto asociaciones inusuales en términos virales (VPH7 cutáneo) y patológicos (lesiones particulares de la cavidad oral) en el contexto de la infección por el VIH. De hecho, en las personas sin infección por este último, los subtipos VPH6 y VPH11 son los que predominan en los papilomas orales mientras que los serotipos 7, 13, 32, 16 y 18 (los dos últimos, de riesgo elevado) pueden estar presentes en las lesiones de los enfermos VIH positivos.

TARGA y tumores malignos asociados con el VPH

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) redujo considerablemente la morbilidad y la mortalidad de la infección por el VIH y las complicaciones asociadas (infección por citomegalovirus y sarcoma de Kaposi, entre otras). Asimismo, diversas complicaciones orales infecciosas graves (candidiasis oral, sarcoma de Kaposi oral, leucoplasia vellosa oral) se redujeron en frecuencia después de la introducción de la TARGA. Este fenómeno sugiere que esta terapia se asocia con reconstitución de la inmunidad de la mucosa oral. Sin embargo, las complicaciones de la infección por el VPH oral aumentaron en algunos estudios, no así en otros. Por ejemplo, en un trabajo efectuado en los EE.UU., la prevalencia de los papilomas orales aumentó de un 5% antes de la introducción de la TARGA a un 23% en los sujetos tratados con estos esquemas. El riesgo se mantuvo

significativo (*odds ratio* de 6.9), aun después de considerar el recuento de linfocitos CD4+ y la carga viral, y estuvo asociado con el uso de los inhibidores de la proteasa.

No obstante, añade la experta, diversos aspectos metodológicos complican la interpretación definitiva de los resultados. De hecho, otra investigación sugirió un aumento de la incidencia de papiloma en relación con la declinación de la carga viral del VIH (síndrome de reconstitución inmunitaria).

En términos de población, la frecuencia de tumores malignos asociados con el VPH no parece haber descendido significativamente en la era posterior a la TARGA. Sólo algunas investigaciones encontraron una disminución no significativa del riesgo de cáncer de la cavidad oral y de la faringe en este período.

Infección oral por VPH en los pacientes con infección por el VIH

La evolución de la infección anogenital por el VPH se modifica sustancialmente en presencia del VIH. La prevalencia de infección anal y cervical por VPH es mayor en los sujetos VIH positivos y está relacionada con la gravedad de la inmunosupresión (inversamente con el recuento de CD4+ y directamente con la carga viral). El riesgo de progresión a displasia anogenital también se relaciona con la gravedad de la supresión inmunitaria.

La prevalencia de infección oral por el VPH es significativamente mayor entre los individuos con infección por VIH/sida; este fenómeno posiblemente explique el aumento en la frecuencia de CCECC en esta población. Las infecciones por múltiples subtipos y por subtipos de riesgo elevado también son más comunes en las personas VIH positivas. Entre el 14% y el 45% de los pacientes infectados por el VIH tienen infección oral por el VPH; el serotipo oncogénico 16 es el que se detecta con mayor frecuencia.

La infección por el VPH se asocia con el comportamiento sexual, con la edad, con el sexo masculino y con el antecedente de una enfermedad de transmisión sexual; el sexo oral con múltiples parejas sería particularmente importante en este sentido. Las infecciones por el VPH y por el VIH comparten el modo de transmisión; este fenómeno probablemente explique la elevada prevalencia de la primera en los pacientes VIH positivos.

La información en conjunto sugiere que la TARGA no se asocia con reconstitución clínicamente significativa de la respuesta inmunitaria frente a la infección cervical o anal por VPH. Por lo tanto, es improbable que dicha terapia elimine el exceso de riesgo de cáncer orofaríngeo entre los pacientes con infección por el VIH, al menos en los casos en los que la neoplasia está asociada con la infección por el VPH y no con el tabaquismo.

Conclusión

Es de esperar que la cantidad de personas con infección por VIH y VPH aumente con el tiempo gracias a la mayor supervivencia de los pacientes VIH positivos. La vacunación contra el VPH podría ser particularmente útil para revertir esta tendencia y reducir el riesgo de aparición de neoplasias asociadas con el VPH en estos enfermos. En este sentido, se esperan con gran ansiedad los resultados de los estudios que evalúan la eficacia y la seguridad de dichas vacunas en los adolescentes con infección por el VIH. Sin duda, la prevalencia de CCECC VPH positivo aumentará en los individuos con infección por el VIH. Sin embargo, se requieren más estudios clínicos y epidemiológicos para establecer conclusiones definitivas al respecto.

Novedades seleccionadas

8 - Comparan la Combinación de Trastuzumab y Anastrozol frente al Último Solo para Mejorar la Respuesta en el Cáncer de Mama Metastásico

Kaufman B, Mackey J, Jones A y colaboradores

Journal of Clinical Oncology 27(33):5529-5537, Nov 2009

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama presentan receptores de estrógeno o receptores de progesterona en el tejido tumoral, lo que avala el tratamiento con terapia hormonal sistémica. Por su parte, la sobreexpresión del receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se detecta en una quinta parte de las enfermas y se asocia con supervivencias global y libre de recaídas más cortas. En estos casos, está indicado el tratamiento con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el HER2, que mejora la supervivencia en esta población. Cerca de la mitad de los tumores HER2 positivos expresan también receptores hormonales. Sin embargo, se ha observado una menor respuesta a la terapia hormonal en aquellas pacientes en las cuales coexiste la expresión de ambos tipos de receptores. Por lo tanto, se presume que la expresión simultánea de los 2 tipos de receptores podría asociarse con resistencia a esta forma de tratamiento. Hay evidencia de que la asociación de trastuzumab con tamoxifeno o fulvestrant aumenta la sensibilidad tumoral a los agentes hormonales, por lo que el tratamiento más efectivo sería bloquear simultáneamente ambos receptores. El estudio clínico *Trastuzumab and Anastrozole Directed Against ER-Positive HER2-Positive Mammary Carcinoma* (TAnDEM) fue diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento del inhibidor de la aromataza anastrozol con trastuzumab, sin quimioterapia, en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con HER2 y receptores hormonales positivos.

El TAnDEM fue un estudio aleatorizado, abierto, de fase III, multicéntrico e internacional. Las enfermas incluidas fueron estratificadas según la presencia de metástasis hepáticas, enfermedad medible o evaluable, del tiempo hasta la recaída luego del tratamiento con tamoxifeno y de la terapia con bisfosfonatos al momento de la inclusión.

Los requisitos para la inclusión fueron la presencia de un cáncer de mama metastásico HER2 y receptores hormonales positivos en mujeres posmenopáusicas; el tratamiento previo con tamoxifeno, o con anastrozol si fue iniciado antes de las últimas 4 semanas estuvo permitido. Las pacientes debían tener conservadas las funciones hepática, renal, cardíaca y de médula ósea. Se excluyeron las enfermas con quimioterapia previa, con metástasis en el sistema nervioso central, antecedentes de otro cáncer, o con alguna enfermedad intercurrente grave. Aquellas que recibieron radioterapia en la lesión principal fueron excluidas de la evaluación de respuesta.

Las pacientes fueron asignadas a recibir 1 mg/día de anastrozol por vía oral (grupo control) o 4 mg/kg de trastuzumab intravenoso en el día 1, seguido de 2 mg/kg en forma semanal, más la misma dosis de anastrozol que el grupo control. El tratamiento se mantuvo hasta observarse la progresión de la enfermedad; en ese punto, a las pacientes del grupo control se les ofreció tratamiento con trastuzumab.

El criterio principal de valoración de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el lapso desde el momento de la asignación al tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. Los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de beneficio clínico (respuesta completa, parcial o enfermedad estable por 6 meses o más), la tasa de respuesta global (completa o

parcial), el tiempo hasta la progresión, la duración de la respuesta, el tiempo hasta obtener la respuesta, las tasas de supervivencia global y a los 2 años.

La respuesta tumoral se evaluó cada 2 meses durante los 2 primeros años, y luego cada 4 meses, o hasta la progresión de la enfermedad.

La supervivencia se evaluó mediante curvas de Kaplan-Meier y las diferencias entre las dos ramas se determinaron a través de una prueba *log-rank* con un nivel de significación del 5%.

Se incluyeron 207 pacientes, 104 en el grupo control y 103 en el que recibió trastuzumab y anastrozol. En 150 casos se confirmó la presencia de receptores hormonales, y en 44 resultaron negativos. En la rama de tratamiento combinado, las enfermas estuvieron expuestas al anastrozol casi el doble de tiempo que el grupo control (mediana de 189 días [12-818] frente a 98 días [8-743] respectivamente), y recibieron una mediana de 25 infusiones de trastuzumab. En 187 casos se interrumpió el tratamiento, principalmente debido a la progresión de la enfermedad. El 70% de las pacientes del grupo control con enfermedad progresiva recibieron trastuzumab.

La SLP fue significativamente más prolongada en el grupo tratado con trastuzumab y anastrozol (mediana 4.8 meses, intervalo de confianza [IC] del 95% 3.7-7.0 meses) que en el grupo control (mediana 2.4 meses, IC 95% 0.47-0.84; $p = 0.0016$). La tasa estimada de SLP a los 2 años fue aproximadamente del 15% para el grupo que recibió trastuzumab y anastrozol frente al 5% para el grupo tratado sólo con anastrozol. En aquellas mujeres con tumores con receptores hormonales positivos, la mediana de la SLP fue mayor que la de la población global, en ambas ramas de tratamiento, y se mantuvo significativamente superior en el grupo con trastuzumab frente al grupo control (5.6 y 3.8 meses, respectivamente, $p = 0.006$).

El tiempo hasta la progresión fue significativamente mayor en el grupo tratado con trastuzumab y anastrozol (4.8 meses) comparado con el que recibió sólo anastrozol (2.4 meses, $p = 0.0007$). Al evaluar a las enfermas con tumores con receptores hormonales positivos, el tiempo hasta la progresión fue de 5.6 meses para las que recibieron la combinación y de 3.9 meses para las que fueron tratadas sólo con anastrozol ($p = 0.007$).

No se detectaron diferencias significativas en la mediana de la supervivencia global entre ambos grupos (28.5 meses con trastuzumab y 23.9 meses en el grupo control); las tasas de supervivencia a los 2 años resultaron del 57% y 50%, en el mismo orden. Tampoco se apreciaron diferencias entre las dos ramas en cuanto a la supervivencia global en las mujeres con tumores con receptores hormonales positivos.

La tasa de beneficio clínico fue significativamente mayor en las pacientes que recibieron trastuzumab y anastrozol (42.7%; IC 95% 33-52.9%) que en el grupo control (27.9%; IC 95% 19.5-37.5%, $p = 0.026$). Entre las 147 enfermas evaluables para respuesta se confirmó respuesta parcial en el 20.3% de las tratadas con trastuzumab y anastrozol y en el 6.8% de las que recibieron exclusivamente anastrozol ($p = 0.018$), mientras que 28 mujeres de cada grupo alcanzaron enfermedad estable. Ninguna paciente presentó respuesta completa. Las medianas de duración de la respuesta y del tiempo medio hasta alcanzarla fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Respecto de las reacciones adversas, el 87% de las mujeres del grupo tratado con trastuzumab y anastrozol y el 65% del grupo tratado con anastrozol experimentaron al menos un evento. Los más frecuentes fueron fatiga, vómitos y diarrea en la rama que incluyó trastuzumab, y fatiga, artralgias y disnea en la rama con anastrozol como única droga.

La intensidad de la mayoría de las reacciones adversas fue leve o moderada. Hubo un mayor número de reacciones graves y de pacientes que debieron interrumpir el tratamiento por dicha causa en la rama de tratamiento combinado que en la rama que recibió anastrozol (48 y 9 eventos graves; 9 y 1 pacientes, respectivamente). No se registraron muertes en la rama tratada con trastuzumab, pero hubo dos decesos en el grupo que recibió sólo anastrozol, aunque no se consideraron relacionados con el tratamiento.

Los eventos cardíacos fueron más frecuentes en el grupo que incluyó trastuzumab y anastrozol que en el grupo control (14 frente a 2 eventos); sin embargo, los casos de grado 3 y 4 se distribuyeron homogéneamente en los dos grupos.

Este fue el primer ensayo clínico que utilizó la estrategia de combinar anastrozol y trastuzumab, sin quimioterapia, para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico con coexpresión de receptores HER2 y hormonales. Se comprobó que esta asociación de drogas aumenta significativamente la SLP, el tiempo hasta la progresión, la tasa de beneficio clínico y la tasa de respuesta global, comparada con la monoterapia con anastrozol. Si bien este esquema presentó mayor cantidad de eventos adversos de grado 3 y 4, ninguno puso en riesgo la vida.

Las pacientes que recibieron el tratamiento combinado tuvieron una mediana de la SLP significativamente mayor que las del grupo control; sin embargo, ambas ramas presentaron una SLP menor que la que se había esperado a priori. Una posible explicación es la naturaleza particularmente agresiva de los tumores que coexpresan HER2 y receptores hormonales, comparados con los que sólo expresan estos últimos.

Si bien uno de los requisitos para la inclusión de las pacientes fue la coexpresión de los receptores hormonales y HER2, al efectuar la comprobación en el laboratorio central se detectó un 21% de muestras negativas. Estos resultados podrían deberse a las diferentes metodologías utilizadas para el análisis en los distintos centros, o también a la baja expresión del receptor hormonal cuando se encuentra asociado con el HER2. Al comparar los grupos, se observaron resultados discretamente mejores en las pacientes con confirmación de receptores hormonales positivos en el laboratorio central.

Si bien el número de reacciones adversas fue superior en la rama tratada con trastuzumab y anastrozol, debe tenerse en cuenta que la duración del tratamiento en este grupo fue mayor que la del grupo que recibió exclusivamente anastrozol. Por otra parte, dado que las pacientes que recibían trastuzumab debían concurrir al hospital semanalmente para la infusión de la droga, tenían mayor posibilidad de informar eventos adversos que las que sólo recibieron anastrozol. En la rama tratada con trastuzumab y anastrozol se observó una baja tasa de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y sólo un caso de insuficiencia cardíaca clase funcional II.

En este estudio se comprobó que la asociación de trastuzumab y anastrozol para el tratamiento del cáncer de mama con coexpresión de receptores hormonales y HER2 permite duplicar la mediana de la SLP en comparación con el anastrozol como única droga. Si bien no hay dudas de que el anticuerpo monoclonal trastuzumab, específico para tratar tumores HER2 positivos, debe incluirse en el esquema de tratamiento, aún no está claro si la mejor asociación sería con un agente hormonal como el anastrozol o con un taxano.

En conclusión, la combinación de trastuzumab y anastrozol mejoró significativamente la SLP, el tiempo hasta la progresión, la tasa de beneficios clínicos y la respuesta global en mujeres con cáncer de mama avanzado con coexpresión de receptores hormonales y HER2, aunque los resultados en las dos ramas de tratamiento fueron inferiores a los esperados. La frecuencia de reacciones adversas fue mayor con el tratamiento combinado que con anastrozol solo. La

combinación de un agente dirigido contra los receptores HER2 y un agente hormonal podría demorar la necesidad de quimioterapia en algunas pacientes, concluyen los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/111359

9 - El Pemetrexed en Combinación con Cisplatino Representa una Opción de Primera Línea en los Enfermos con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Vrouchou P, Kandaswamy P, George E, Barnett D

Lancet Oncology 10(11):1031-1032, Nov 2009

Según la última evaluación clínica y económica del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del 6 de agosto de 2009, el pemetrexed en combinación con cisplatino representa una opción de terapia de primera línea para los enfermos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico, sólo cuando histológicamente se confirma que el tumor es un adenocarcinoma o un carcinoma de células grandes.

En 2007, el NICE publicó normativas específicas para el pemetrexed como segunda opción de tratamiento en los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico; en este caso no se recomendaba el uso de este medicamento.

La evaluación siguió el proceso de la *Single Technology Appraisal* a partir de la revisión sistemática remitida por el laboratorio fabricante sobre la eficacia y la relación costo-beneficio en comparación con las estrategias disponibles para el tratamiento de estos enfermos. Los datos fueron revisados y analizados por un grupo académico independiente –el *Liverpool Reviews and Implementation Group*. Otras organizaciones de médicos y de pacientes también presentaron informes al Comité de Evaluación. El proceso se llevó a cabo en 2 reuniones. En la primera de ellas, el Comité no recomendó el tratamiento con pemetrexed en estos pacientes y sugirió al NICE solicitar mayor investigación al respecto, especialmente en términos de costo y eficacia. En la segunda reunión, la información global motivó la aprobación del pemetrexed en combinación con cisplatino como una opción de primera línea para el tratamiento del adenocarcinoma y del carcinoma de células grandes.

Las conclusiones se basaron esencialmente en los resultados de un estudio clínico de fase III (JMBD) en el cual se comparó la eficacia del pemetrexed más cisplatino (n: 862) respecto del tratamiento con gemcitabina más cisplatino (n: 863). Se incluyeron pacientes con CPCNP escamoso o no escamoso; los subgrupos se establecieron según el tipo histológico: adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma sin otra especificación. Los enfermos recibieron hasta 6 ciclos de quimioterapia y recibieron seguimiento durante 2.5 años. En los enfermos con CPCNP no escamoso, la mediana de la supervivencia con pemetrexed más cisplatino fue de 11 meses en comparación con 10.1 meses en el grupo tratado con gemcitabina más cisplatino (*hazard ratio* [HR] de 0.84; p = 0.011). En un análisis de subgrupos, la mediana de la supervivencia total en los pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes tratados con pemetrexed más cisplatino fue de 11.8 meses en comparación con 10.4 meses en los sujetos que recibieron gemcitabina más cisplatino (HR de 0.81, p = 0.005). La mediana de la supervivencia libre de progresión no difirió significativamente entre los grupos en la cohorte en conjunto o en los pacientes con CPCNP no escamoso. La industria farmacéutica realizó una comparación indirecta a partir de

otros dos estudios abiertos de fase II en los que se evaluó la eficacia de dos esquemas de terapia. El grupo de Zatlouk comparó gemcitabina más cisplatino (n: 87) respecto de gemcitabina más carboplatino (n: 89) mientras que Schiller y col. efectuaron la comparación entre gemcitabina más cisplatino (n: 301) y docetaxel más cisplatino (n: 304). La supervivencia global en los pacientes con adenocarcinoma y con carcinoma de células grandes fue de 11.8 meses en aquellos tratados con pemetrexed más cisplatino, de 9.5 meses en los que recibieron gemcitabina más carboplatino y de 9.8 meses en los tratados con docetaxel más cisplatino. La supervivencia libre de progresión fue de 5.3, 3.8 y 4.1 meses, respectivamente. La combinación de pemetrexed más cisplatino se asoció con menos efectos adversos que las terapias alternativas, lo cual fue muy valorado por los pacientes. El panel de expertos concluyó que los resultados del estudio JMBD eran determinantes y generalizables a la práctica clínica en el Reino Unido. Sin embargo, el grupo académico independiente consideró que la comparación indirecta realizada por el laboratorio fabricante tenía fallas metodológicas; además no incluía a la vinorelbina. No obstante, los especialistas reunidos en el Comité señalaron que el docetaxel y la vinorelbina no son fármacos muy utilizados en el Reino Unido por su perfil de toxicidad; en cambio, la gemcitabina en combinación con cisplatino representa el tratamiento más común. Finalmente, el Comité consideró que la combinación de pemetrexed más cisplatino es clínicamente eficaz y mejor tolerada que la gemcitabina más el cisplatino en los pacientes con adenocarcinoma o con carcinoma de células grandes.

El laboratorio fabricante realizó un análisis económico con modelos de Markov con proyección a 6 años para comparar los 3 esquemas posibles de terapia. En dicho modelo, los enfermos recibieron el cuarto ciclo de tratamiento con pemetrexed sólo cuando presentaron respuesta a los primeros tres ciclos de terapia. El grupo académico independiente, empero, consideró que el modelo económico aplicado por el laboratorio no reflejaba los resultados clínicos del JMBD, especialmente en relación con la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y los índices de respuesta (parámetros primarios de evaluación en dicho estudio). Según los expertos, el modelo aplicado podría haber calculado erróneamente la relación entre costo y eficacia. Al final de la primera reunión, el Comité solicitó al laboratorio realizar análisis adicionales con la finalidad de mejorar la validez externa del modelo. En consecuencia, éste presentó una versión modificada del modelo original de Markov y dos modelos económicos adicionales que fueron enviados al *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* de Australia. El Comité observó que en los análisis el número máximo de ciclos se redujo a cuatro, una situación que consideró inapropiada. Más aun, el modelo de Markov revisado tampoco reproducía los resultados del JMBD.

Por su parte, el grupo académico independiente efectuó análisis adicionales con otros datos. El Comité determinó que los resultados eran firmes para la relación entre costo y eficacia para el pemetrexed al considerar 4 ciclos de tratamiento; en este contexto, en el análisis de costo y eficacia, el esquema de pemetrexed más cisplatino fue favorable en términos de ganancia de años de vida ajustados por la calidad en comparación con la gemcitabina más cisplatino en los pacientes con adenocarcinoma o carcinoma de células grandes. En conclusión, el Comité determinó que el pemetrexed más el cisplatino es una alternativa favorable en términos de costo y eficacia como tratamiento de primera línea en estos enfermos.

10 - El Cáncer de Pulmón con Histología No Escamosa Responde al Pemetrexed

Kubota K, Niho S, Fukuoka M y colaboradores

Journal of Thoracic Oncology 4(12):1530-1536, Dic 2009

El pemetrexed es un inhibidor de la timidilato sintasa, enzima esencial para la síntesis de pirimidinas; también inhibe a la dihidrofolato reductasa y la glicinamida ribonucleótido formil transferasa, involucradas en la síntesis de purinas. Esta droga tiene la característica de inhibir a múltiples enzimas dependientes del folato.

En un estudio previo de fase III que comparó el esquema de cisplatino más pemetrexed con el de cisplatino más gemcitabina en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) sin tratamiento previo se observó una eficacia comparable para ambos regímenes, con un perfil de seguridad más favorable para el esquema con pemetrexed. Además, se constató una supervivencia global significativamente superior para los pacientes con histología no escamosa tratados con cisplatino y pemetrexed; en oposición, los sujetos con histología escamosa que recibieron este esquema tuvieron una supervivencia menor que los tratados con cisplatino y gemcitabina. En un subgrupo de este estudio que comparó pemetrexed con docetaxel como monodrogas en pacientes con CPCNP con quimioterapia previa, el pemetrexed se asoció con una supervivencia significativamente mayor que el docetaxel en aquellos que tenían histología no escamosa, y con menor supervivencia en los que presentaban histología escamosa.

En base a estos datos se analizó un subgrupo de pacientes japoneses con CPCNP previamente tratados, incluidos en un estudio en fase II, que fueron asignados a recibir pemetrexed en dosis de 500 mg/m² (P 500) o 1 000 mg/m² (P 1 000). El objetivo del trabajo fue evaluar la relación entre la respuesta al pemetrexed y el tipo histológico.

En el contexto de un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en fase II, se incluyeron pacientes con diagnóstico de CPCNP que hubieran recibido quimioterapia previamente, que fueron asignados a tratamiento con 500 mg/m² o 1 000 mg/m² de pemetrexed. La aleatorización fue equilibrada en base a diversos factores, como el estado general (*performance status*), la quimioterapia previa con platino, la edad, el sexo, el estadio de la enfermedad, el tiempo transcurrido desde la quimioterapia y el hospital donde se atendía. Los objetivos del estudio comprendían la tasa de respuesta, la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la incidencia de reacciones adversas.

Los pacientes debían cumplir con los siguientes requisitos para la inclusión: tener una edad entre 20 y 75 años, un estado general entre 0 y 2, presentar estadio III o IV de la enfermedad, haber recibido al menos un régimen previo de quimioterapia y tener una expectativa de vida superior a las 12 semanas.

Todos los participantes recibieron la dosis de pemetrexed asignada por vía intravenosa en el día 1 de un ciclo de 21 días y se les indicó 500 µg de ácido fólico por vía oral desde 7 días antes de iniciar el primer ciclo hasta 22 días después de finalizar el último. También se les indicó 1 000 µg de vitamina B₁₂ por vía intramuscular; recibieron una ampolla 7 días antes de iniciar el primer ciclo y repitieron cada 9 semanas hasta 22 días luego de terminar el último ciclo.

La tasa de respuesta representó el porcentaje de pacientes cuya mejor respuesta global fue una respuesta completa o una respuesta parcial. El tiempo de supervivencia se estimó desde la fecha en que se administró pemetrexed por primera vez hasta la fecha del fallecimiento. La supervivencia libre de progresión se determinó desde la fecha de la primera administración de la droga hasta la fecha en que se constató progresión de la enfermedad o muerte.

Se realizaron análisis de eficacia y de seguridad según la histología (escamosa en comparación con no escamosa), tanto de la población global estudiada como de los subgrupos P 500 y P 1 000. Las diferencias en las tasas de respuesta se establecieron mediante la prueba exacta de Fisher. La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión se estimaron por medio de una curva de Kaplan-Meier. Las diferencias del tiempo hasta el evento según la histología se compararon por medio de una prueba de *log-rank*, y se empleó un modelo de riesgo proporcional de Cox para establecer los *hazard ratios* (HR). En todos los casos se utilizaron pruebas de dos colas con un nivel de significación del 5%.

Respecto del estudio inicial en fase II, se consideraron 216 pacientes para la evaluación de eficacia; se observó respuesta en el 18.5% de los sujetos tratados con P 500 y en el 14.8% de los que recibieron P 1 000. La supervivencia media fue de 16.0 meses para el grupo P 500 y de 12.6 meses para el grupo P 1 000, con una tasa de supervivencia al año de 59.2% y 53.7%, respectivamente, y una supervivencia libre de progresión de 3.0 y 2.5 meses, en el mismo orden.

En el estudio efectuado según la histología, se evaluaron 225 pacientes que recibieron al menos una dosis de pemetrexed. Las características histológicas basales se encontraron bien equilibradas en ambos grupos.

La tasa de respuesta en el grupo con histología no escamosa fue del 20.8%, en contraste con sólo 2.1% para los sujetos con histología escamosa ($p < 0.001$); los porcentajes de control de la enfermedad fueron de 57.1% y 29.2%, en el mismo orden ($p < 0.001$). En cuanto a la supervivencia global se observó una diferencia significativamente mayor en los pacientes con histología no escamosa frente a la escamosa (16.0 contra 8.5 meses; $p < 0.001$) así como respecto de la supervivencia libre de progresión (3.1 frente a 1.6 meses; $p < 0.001$).

Al considerar las respuestas según la dosis de pemetrexed administrada, en el grupo P 500 se observaron tasas de respuesta global de 23.5% para la histología no escamosa y de 0.0% para la histología escamosa ($p = 0.0062$), mientras que en el grupo P 1 000 se registraron 18.1% y 4.0%, en el mismo orden ($p = 0.1113$). Se observaron diferencias significativas con respecto al control de la enfermedad en la histología no escamosa, en ambos grupos de tratamiento, respecto de la escamosa (P 500: 62.4% contra 30.4%; $p = 0.0088$; P 1 000: 51.8% contra 28.0%; $p = 0.0419$). En el grupo P 500 la mediana de la supervivencia de los pacientes con histología escamosa fue de 19.4 meses (tasa de supervivencia: 50.03%) y la de aquellos con histología escamosa, de 7.9 meses (HR 2.9; $p < 0.001$). En el grupo P 1 000, la mediana de la supervivencia en la histología no escamosa fue de 13.5 meses y en la escamosa de 8.6 meses (HR 1.56; $p < 0.0971$). Se constataron diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión favorables a la histología no escamosa, tanto en el grupo P 500 (3.1 meses frente a 1.4 meses para histología escamosa; $p < 0.001$) como en el grupo P 1 000 (3.1 meses frente a 1.7 meses para histología escamosa; $p = 0.00241$).

En cuanto a la seguridad del tratamiento con pemetrexed, se registraron 7 episodios de neumonitis (2 casos en cada rama histológica con P 500, y 2 casos en histología escamosa y 1 en no escamosa con P 1 000). No se observaron diferencias en la incidencia de reacciones adversas según la histología. Los efectos adversos que se presentaron fueron tolerables en general.

Este estudio demostró una diferencia importantísima en la tasa de respuesta de un grupo de pacientes con CPCNP avanzado, con quimioterapia previa, según el tipo histológico. En el caso de histología no escamosa se obtuvo respuesta en el 20.8% de los casos, mientras que sólo respondió un 2.1% de los sujetos con histología escamosa.

Tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión fueron significativamente mayores para los individuos con histología no escamosa. La eficacia de las dos dosis de pemetrexed empleadas fue similar.

La causa de esta diferencia en la respuesta según el tipo histológico podría deberse a la concentración de timidilato sintasa presente en los tejidos tumorales que, como es bien sabido, es el objetivo principal de esta droga. Se ha comprobado que los tumores de células escamosas presentan una sobreexpresión de esta enzima, que se asocia con una menor sensibilidad *in vitro* al pemetrexed.

La tolerancia a la droga fue adecuada, tanto en la dosis habitual de 500 mg/m² como en la dosis más alta utilizada, 1000 mg/m². A diferencia de los inhibidores de factores de crecimiento, que muestran mayor frecuencia de toxicidad sería en pacientes con cáncer de pulmón de histología escamosa, en este estudio no se observaron diferencias entre los subtipos histológicos.

En un estudio en fase III que luego de un esquema con platino realizó una comparación entre el tratamiento de mantenimiento con pemetrexed, y placebo, se demostró una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global significativamente más prolongadas con pemetrexed en sujetos con histología no escamosa; los pacientes con histología escamosa no obtuvieron beneficios del tratamiento de mantenimiento activo.

Actualmente, uno de los esquemas de tratamiento más activos para el CPCNP es el que combina gemcitabina y cisplatino. Sin embargo, al comparar este esquema con uno con cisplatino y pemetrexed se observó que el último presentaba una ventaja significativa respecto de la supervivencia en los portadores de histología no escamosa.

Los investigadores terminan señalando que estos resultados demuestran la diferencia de eficacia del pemetrexed según el tipo histológico. El tratamiento con altas dosis de la droga implicó resultados similares en sujetos con histología escamosa y no escamosa. El pemetrexed debería ser el agente clave para el tratamiento de los pacientes con CPCNP con histología no escamosa, mientras que para los que presentan histología escamosa debería considerarse otro tipo de agentes antineoplásicos.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/111378

11 - El Pemetrexed es Eficaz y Seguro para el Tratamiento del Carcinoma de Ovario Resistente al Platino Recurrente o Persistente

Miller D, Blessing J, Boardman C y colaboradores

Journal of Clinical Oncology 27(16):2686-2691, Jun 2009

El 70% de las pacientes con cáncer de ovario responden a la cirugía seguida de quimioterapia con múltiples agentes, a base de platino. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, el tumor recidiva; en esta situación, la respuesta a otros tratamientos es escasa y de poca duración. El grupo "resistente" (con poca probabilidad de responder a una nueva terapia con platino) incluye a las pacientes en quienes la enfermedad progresa durante el primer tratamiento y a aquellas con recurrencia poco tiempo después de la respuesta inicial. El *Gynecologic Oncology Group* (GOG) ha evaluado nuevos agentes para estas mujeres.

El pemetrexed, señalan los autores, ejerce actividad antineoplásica al interferir con procesos metabólicos dependientes del folato, esenciales para la replicación celular.

Los estudios *in vitro* revelaron que el pemetrexed inhibe varias enzimas dependientes del folato, involucradas en la síntesis de nucleótidos purínicos y timidínicos. Numerosos trabajos mostraron que el pemetrexed es útil para el tratamiento del mesotelioma y del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), de mama, colorrectal, de páncreas, de vejiga y de cabeza y cuello. El pemetrexed también se utiliza en combinación con el cisplatino en los enfermos con mesotelioma pleural maligno no operable. Como monoterapia se lo utiliza en los pacientes con CPCNP metastásico o localmente avanzado después de la quimioterapia inicial. En este estudio, los autores analizaron la actividad antitumoral del pemetrexed en enfermas con cáncer de ovario epitelial resistente al platino, persistente o recurrente, y en pacientes con cáncer peritoneal primario. La evaluación de la toxicidad constituyó un propósito primario del estudio.

Las enfermas presentaban cáncer de ovario epitelial confirmado por histología, recurrente o metastásico o cáncer peritoneal primario. El tumor era resistente o refractario al platino (intervalo libre de tratamiento de menos de 6 meses después de la terapia con platino o progresión de la enfermedad durante la terapia); todas las pacientes habían recibido un esquema de quimioterapia a base de platino y todas debían presentar enfermedad "medible" clínicamente o con los estudios de imágenes y al menos una lesión "blanco" que permitiera determinar la respuesta al tratamiento según los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

El estado funcional GOG debía ser de 0 a 2 y debían haber pasado al menos 3 semanas desde la última intervención. Las pacientes no debían tener infección y debían presentar función normal de médula ósea, hepática y renal.

El pemetrexed se administró en dosis de 900 mg/m², en infusión intravenosa de 10 minutos cada 21 días. Las enfermas que habían recibido radioterapia fueron tratadas con 700 mg/m². Siete días antes de la infusión se inició el tratamiento con 350 a 600 µg de ácido fólico por día y se indicó una inyección intramuscular de 1 000 µg de vitamina B₁₂. Las pacientes recibieron 4 mg de dexametasona por vía oral, dos veces por día, desde el día anterior y hasta el día posterior a la terapia con pemetrexed. En ausencia de neutropenia, trombocitopenia o toxicidad no hematológica, los ciclos se repitieron cada 21 días. En presencia de dichas toxicidades, el tratamiento se demoró 7 días; las pacientes en quienes la terapia debió postergarse por más de 2 semanas fueron retiradas del protocolo. La dosis se redujo en las enfermas con neutropenia febril o con neutropenia grado 4 durante más de 7 días, con trombocitopenia grado 4, hemorragia grado 2 o neuropatía periférica superior a grado 2. El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que apareció toxicidad intolerable.

Entre 2004 y 2006 se evaluaron 48 pacientes en 15 centros del GOG. La mayoría tenían un tumor seroso o escasamente diferenciado (grado 3) y un estado funcional GOG = 0. Todas las mujeres tenían enfermedad resistente o refractaria al platino; una de ellas había recibido radioterapia con anterioridad. La mediana del intervalo entre el tratamiento inicial y la recurrencia o la progresión fue de 9 meses mientras que la del intervalo libre de platino fue de 3 meses (0 a 6 meses).

Se administraron en total 259 ciclos (mediana de 4 ciclos; 1 a 19); el 40% de las pacientes recibió 6 ciclos o más. Los efectos adversos más graves (grado 3 y 4) incluyeron neutropenia (42% de los casos), leucopenia (25% de las pacientes), anemia (15%) y síntomas constitucionales (15%). Siete enfermas debieron interrumpir el protocolo por toxicidad; no se registró ningún fallecimiento asociado con el tratamiento. El perfil de seguridad general (no hematológica) fue favorable; los efectos adversos más frecuentes consistieron en síntomas constitucionales (15%), manifestaciones neurológicas (10%) e infecciones (10%). La toxicidad renal fue mínima.

Una enferma (2%) obtuvo respuesta completa y 9 pacientes (19%) presentaron respuesta parcial; la mediana de la duración de la respuesta fue de 8.4 meses y el índice global de respuesta fue del 21% (10 de las 48 enfermas tratadas). Otras 17 mujeres tuvieron enfermedad estable durante una mediana de 4.1 meses y 18 pacientes (38%) presentaron progresión de la enfermedad durante el tratamiento. En 3 mujeres, el estado no pudo ser valorado. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 2.9 meses y la de la supervivencia global, de 11.4 meses.

El GOG llevó a cabo varios protocolos con la finalidad de determinar la eficacia y la seguridad de nuevos agentes antineoplásicos en pacientes con diversos tumores resistentes al platino.

El pemetrexed es un agente antineoplásico que interrumpe los procesos metabólicos celulares dependientes del folato, necesarios para la replicación celular. El fármaco es transportado al interior de las células por el transportador del folato reducido y por proteínas de unión al folato en la membrana celular. En el interior de las células se convierte en formas poliglutamato mediante la folilpoliglutamato sintetasa; estos metabolitos inhiben diversas enzimas que participan en el ciclo celular. La formación de los productos poliglutamato depende del tiempo y de la concentración del agente en las células tumorales y, en menor medida, en los tejidos normales. Los metabolitos poliglutamato tienen una vida media intracelular prolongada y una acción sostenida en las células malignas. Los primeros estudios en fase I sin suplementos de ácido fólico o de vitamina B₁₂ indicaron que la dosis máxima tolerada era de 500 a 600 mg/m². Según los resultados de varios análisis de toxicidad, en los estudios posteriores se incluyó el aporte de ácido fólico y de vitamina B₁₂ con la finalidad de reducir la toxicidad hematológica y no hematológica. En estos trabajos, las dosis superiores a los 1 000 mg/m² se toleraron bien. Además del presente estudio, el GOG emprendió ensayos de fase II en pacientes con cáncer de cuello de útero y de endometrio tratadas con 900 mg/m² por vía intravenosa en combinación con folato y vitamina B₁₂. En la presente investigación, el pemetrexed se toleró bien; la toxicidad fue leve y no acumulativa; más aun, la actividad fue mayor que la observada con otros agentes evaluados como combinaciones de primera línea. Los hallazgos obtenidos en esta ocasión son muy alentadores y justifican, sin duda, estudios futuros a mayor escala, concluyen los especialistas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/111530

12 - Beneficios de la Quimioterapia Neoadyuvante en el Cáncer de Cabeza y Cuello

Chandana S, Conley A

Current Opinion in Oncology 21(3):218-223, May 2009

Los carcinomas escamosos comprenden más del 90% de los tumores de cabeza y cuello y tienen una incidencia anual de aproximadamente 500 000 casos en todo el mundo. Dadas las estructuras que afectan, producen un impacto devastador en los pacientes. En las últimas dos décadas, diversos ensayos clínicos demostraron que los tratamientos que preservan los



Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

órganos basados en la utilización de quimioterapia y radioterapia producen resultados equivalentes a los logrados con los tratamientos quirúrgicos y radioterapia adyuvante. Además, se aplican técnicas quirúrgicas que permiten reconstruir los defectos y preservar la función de los órganos y radioterapia conformacional. En esta reseña se analizan las pruebas recientes sobre los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante que se aplica antes de la radioterapia (terapia secuencial) en el cáncer de cabeza y cuello.

El estudio de referencia sobre un enfoque no quirúrgico de los cánceres de cabeza y cuello fue el *Veterans Administration Laryngeal Study Group* (VALSG) de 1991 en pacientes con cáncer laríngeo localmente avanzado, que demostró que el cisplatino a 100 mg/m² el día 1 y 5-fluorouracilo a 1 000 mg/m²/día en infusión continua por 5 días produjo una respuesta completa o parcial en el sitio primario y en los ganglios linfáticos en el 85% de los casos después de dos ciclos y en el 98% luego de 3 ciclos. Los individuos que respondieron se trataron con radioterapia, con una supervivencia equivalente a la de la cirugía y la radioterapia adyuvante. Aproximadamente dos tercios de los pacientes preservaron su laringe, pero algunos necesitaron laringectomía por respuesta incompleta o por complicaciones de la quimiorradiación. Otro ensayo de la *European Organization for Research and Treatment* obtuvo resultados similares ya que aproximadamente dos tercios de los pacientes pudieron preservar la laringe y la supervivencia no fue inferior al enfoque quirúrgico primario.

Diversos estudios de fase III compararon la quimiorradiación concurrente con la radioterapia sola en los cánceres resecables e irresecables de cabeza y cuello en estadios III/IV y la mayoría demostró una ventaja con la primera en cuanto a la supervivencia global y la recurrencia locorregional.

Aunque la quimiorradiación concurrente parece lograr un mejor control local, no todos los estudios mostraron una mejoría en la supervivencia. Si bien en una minoría se produce enfermedad sistémica, su incidencia parece haber aumentado según datos recientes, lo cual hace necesario el control de las metástasis a distancia. Las ventajas teóricas de la realización de uno o más ciclos de quimioterapia antes de la terapia local son evitar la enfermedad metastásica, disminuir la enfermedad locorregional y determinar si el cáncer es sensible a un régimen determinado. Las desventajas teóricas son el retraso en la terapia locorregional, la selección de más clones resistentes que pueden persistir luego de la quimioterapia inicial y la toxicidad que impida la radioterapia definitiva.

Diversas investigaciones de fase II y III demostraron actividad promisorias de los taxanos combinados con platino con 5-fluorouracilo o sin éste en pacientes con cáncer de cabeza y cuello escamoso recurrente o metastásico. Cuando se utilizaron concurrentemente con la radioterapia, los regímenes basados en taxanos y platino produjeron tasas de control local y de supervivencia equivalentes a las alcanzadas con cisplatino y 5-fluorouracilo, sin aumentar la toxicidad.

Estudios recientes de fase III mostraron resultados muy promisorios con la quimioterapia secuencial seguida por la radioterapia o la quimiorradiación. En uno de ellos, los cánceres escamosos localmente avanzados de cabeza y cuello se trataron con 3 ciclos de cisplatino 100 mg/m² el día 1 y 5-fluorouracilo 1 000 mg/m²/día por 5 días o cisplatino 100 mg/m² el día 1, paclitaxel 175 mg/m² el día 1 y 5-fluorouracilo 500 mg/m²/día por 5 días los días 2-6. Los pacientes con un 80% o más de respuesta del tumor primario recibieron concomitantemente cisplatino 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 con radioterapia con 70 Gy.

La tasa de respuesta a la quimioterapia en el grupo experimental (63% de los individuos recibieron

quimiorradiación) fue del 33% comparado con 14% del grupo control (44% recibieron quimiorradiación; $p < 0.001$). La supervivencia global a 2 años fue del 66.5% en el grupo experimental y del 53.6% en el grupo control y la diferencia fue más evidente en los pacientes con enfermedad irresecable. El 14% de los enfermos presentaron metástasis a distancia.

Otros 3 estudios compararon cisplatino y 5-fluorouracilo con docetaxel o sin éste seguido por radioterapia sola o con carboplatino semanal. Demostraron en el grupo experimental una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte y una mejoría en la supervivencia, especialmente en los tumores irresecables. Actualmente, se encuentran en ejecución ensayos de fase III que comparan la quimioterapia de inducción con taxanos, platino y 5-fluorouracilo seguido por quimiorradiación con la quimiorradiación sola.

Los ensayos de fase II y III demostraron que la quimioterapia con taxanos, platino y 5-fluorouracilo antes de la radioterapia con quimioterapia concomitante o sin ella son razonables y mejoran las tasas de respuesta y el control locorregional en comparación con la terapia neoadyuvante con cisplatino y 5-fluorouracilo; algunos también encontraron una mejoría en la supervivencia. Esta estrategia terapéutica parece ser útil en los cánceres escamosos localmente avanzados de orofaringe, hipofaringe, cavidad oral y laringe con tumores irresecables o grandes masas tumorales o compromiso ganglionar, pero buen estado general y función orgánica. Se desconoce si estos regímenes mejoran la supervivencia en comparación con el cisplatino con o sin 5-fluorouracilo y radioterapia concomitante.

Se destaca, que hay pocos datos acerca de los resultados funcionales, especialmente referidos a la deglución en los pacientes tratados con regímenes secuenciales. Tampoco se conoce el número óptimo de ciclos de quimioterapia neoadyuvante. Asimismo es preferible una terapia individualizada dada la variabilidad en el comportamiento de los cánceres escamosos localmente avanzados en los diferentes sitios de la cabeza y el cuello y puesto que se ha demostrado que en algunos países la mayoría de los tumores orofaríngeos se deben al papilomavirus, que tienen un mejor pronóstico. A diferencia de los cánceres orofaríngeos, que representan la mayoría de los tumores incluidos en los ensayos de fase III, los de la cavidad oral tienen una menor respuesta a la quimioterapia y la radiación. La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se correlacionó con peores resultados en los pacientes que recibieron radioterapia o quimioterapia. La expresión del EGFR se correlaciona inversamente con los títulos de papilomavirus. Resta definir el papel de los inhibidores del EGFR en la terapia neoadyuvante con radioterapia.

La quimioterapia neoadyuvante o la terapia secuencial parece razonable para los cánceres de cabeza y cuello con ganglios linfáticos grandes y para los tumores irresecables. Está en estudio la utilización de quimioterapia neoadyuvante en pacientes seleccionados para la preservación de los órganos. Además, es necesaria la realización de estudios funcionales dada la potencial toxicidad a largo plazo, especialmente en la deglución. Por último, están en evaluación nuevos regímenes como el oxaliplatino con pemetrexed, albúmina ligada a paclitaxel y el cetuximab u otros inhibidores del EGFR.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108750

Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál es el efecto adverso que más frecuentemente dificulta el uso de la combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/ácido folínico?	A) La enteropatía. B) Las infecciones secundarias a neutropenia. C) La neuropatía sensitiva. D) Los vómitos.
2	¿Cuál de estos biomarcadores se utiliza en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con cáncer de testículo?	A) La alfa-fetoproteína. B) La gonadotropina coriónica humana. C) La lactato deshidrogenasa. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál de estas variables se considera una contraindicación absoluta para la hepatectomía en sujetos con metástasis hepáticas de un carcinoma colorrectal?	A) Un compromiso tumoral del tejido hepático > 70%. B) La insuficiencia hepática. C) La presencia de enfermedad extrahepática no resecable. D) Todas son correctas.
4	¿Cuál es la dosis de la gemcitabina en el contexto de la quimiorradioterapia adyuvante en cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio III?	A) 1 000 mg/m ² . B) 700 mg/m ² . C) 500 mg/m ² . D) 300 a 350 mg/m ² .
5	¿Cuáles de las siguientes características son más frecuentes en los adultos jóvenes con cáncer colorrectal en comparación con los mayores?	A) La enfermedad más avanzada al momento del diagnóstico. B) La mayor tolerancia a los esquemas agresivos de quimioterapia. C) La menor diferenciación histológica. D) Todas las anteriores.
6	¿Cuál de los siguientes representa un factor de mal pronóstico en el caso de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal?	A) Más de una metástasis. B) Tamaño tumoral de 5 cm o más. C) Presencia de metástasis sincrónicas. D) Todas las anteriores.
7	¿Qué cánceres de cabeza y cuello están particularmente asociados con el virus del papiloma humano (VPH)?	A) Los de lengua y de amígdalas palatinas. B) Los de labios. C) Los de laringe. D) Todos ellos.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentos	Opción
1	La neuropatía sensitiva.	La neuropatía sensitiva que ocasionan los esquemas que contienen oxaliplatino, es una limitante importante en tanto que afecta la calidad de vida.	C
2	Todas son correctas.	En la evaluación inicial de una masa testicular se incluye la determinación de los niveles circulantes de alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica humana y lactato deshidrogenasa.	D
3	Todas son correctas.	Según las normativas del grupo Oncosource, son contraindicaciones absolutas la presencia de enfermedad extrahepática no resecable, el compromiso tumoral de más del 70% del tejido hepático, la insuficiencia hepática, la falta de condiciones clínicas para la cirugía o la combinación de estos factores.	D
4	300 a 350 mg/m ² .	El agregado de gemcitabina en dosis de 300 a 350 mg/m ² al tratamiento con cisplatino mejora la supervivencia de los enfermos con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III.	D
5	Todas las anteriores.	La mayoría de los casos tienen enfermedad en estadio III o IV al ser diagnosticados en la tercera o cuarta década de la vida. En ellos, los tumores son con mayor frecuencia, escasamente diferenciados, mucinosos o con células en anillo de sello.	D
6	Todas las anteriores.	Todas las opciones mencionadas constituyen factores de mal pronóstico, junto con el compromiso ganglionar del tumor primario. La presencia de más de una implica la recomendación de usar quimioterapia peroperatoria con FOLFIRI-4 para mejorar el resultado final.	D
7	Los de lengua y de amígdalas palatinas.	Los resultados de los estudios moleculares y epidemiológicos mostraron una fuerte asociación entre el VPH y las neoplasias de la lengua y de las amígdalas palatinas.	A