

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Oncología

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

Volumen 20, Número 1, Octubre 2009

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

Artículos originales

A - **Genética del Cáncer Colorrectal**
Carlos Mario Muñetón Peña, SIIC..... 2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - **Tumores de Células Germinales del Ovario**
Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D
Cancer Treatment Reviews
34(5):427-441, Ago 2008..... 8

2 - **Alta Frecuencia de Cáncer Colorrectal Precoz en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal**
Lutgens M, Vlegaar F, Samsom M y col.
Gut 57(9):1246-1251, Sep 2008..... 10

3 - **La Influencia de los Tratamientos Hormonales del Cáncer de Mama sobre la Calidad de Vida Relacionada con la Salud**
Buijs C, De Vries E, Mourits M, Willemse P
Cancer Treatment Reviews
34(7):640-655, Nov 2008..... 12

4 - **Uso de Anticuerpos Recombinantes Humanos Monoclonales de tipo IgA Contra el Antígeno Carcinoembrionario para Reclutar Neutrófilos que Ataquen Células que Expresan Antígeno Carcinoembrionario**
Zhao J, Kuroki M, Kuroki M y col.
Oncology Research 17(5):217-222, 2008..... 13

5 - **Estudio de Fase II de la Terapia de Primera Línea del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas no Escamoso con Pemetrexed, Carboplatino y Bevacizumab con Mantenimiento con Pemetrexed y Bevacizumab**
Patel J, Hensing T, Bonomi P y col.
Journal of Clinical Oncology
27(20):3284-3289, Jul 2009..... 15

6 - **Metástasis Axilares en Pacientes con Cáncer de Mama con Ganglio Centinela Negativo: Seguimiento de 3 548 Casos**
Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S y col.
European Journal of Cancer
45(8):1381-1388, May 2009..... 16

7 - **Tratamiento del Cáncer Pancreático Avanzado: de la Gemcitabina como Agente Único a la Terapia Combinada y Dirigida**
Rivera F, López-Tarruella S, Vega-Villegas M, Salcedo M
Cancer Treatment Reviews
35(4):335-339, Jun 2009..... 18

8 - **Comparación de Supervivencia Libre de Toxicidad entre la Combinación de Cisplatino más Pemetrexed...**
Scagliotti G, Park K, Peterson P y col.
European Journal of Cancer
45(13):2298-2303, 2009..... 19

9 - **El Papel del Pemetrexed en el Tratamiento del Cáncer de Ovario**
Ledermann J, Stebbing J
European Journal of Cancer
45(8):1330-1332, May 2009..... 21

Novedades seleccionadas

10 - **Analizan la Hipótesis Hormonal como Factor Causal del Cáncer de Próstata**
Imamoto T, Suzuki H, Ichikawa T y col.
International Journal of Urology
15(6):472-480, Jun 2008..... 22

11 - **Demuestran los Beneficios del Agregado de Bevacizumab en la Quimioterapia del Cáncer de Pulmón**
Reck M, von Pawel J, Manegold C y col.
Journal of Clinical Oncology
27(8):1227-1234, Mar 2009..... 23

12 - **Tratamiento Intraperitoneal del Cáncer de Ovario**
Rowan K
Journal of the National Cancer Institute
101(11):775-777, Jun 2009..... 25

Contacto Directo..... 27
Autoevaluaciones de Lectura,
Respuestas Correctas..... 30

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, 5, 8, 10
Atención Primaria.....	2, 3
Bioquímica.....	A, 4, 10
Cirugía.....	1
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 10
Endocrinología y Metabolismo.....	3, 10
Epidemiología.....	1, 2
Farmacología.....	3-5, 7-9, 11
Gastroenterología.....	A, 2, 7
Genética Humana.....	A
Geriatría.....	A, 2
Inmunología.....	4
Medicina Familiar.....	1, 2, 6, 9, 12
Medicina Interna.....	A, 1, 3, 4, 8, 12
Medicina Reproductiva.....	1
Neumonología.....	5, 8, 11
Obstetricia y Ginecología.....	1, 3, 6, 9, 12
Urología.....	10





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 Astarola, 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 (750-0026)

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

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

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

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vínro
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.siic.salud.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 Alvarez, 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 Rafailovici, Gonzalo Rubio, Berta Roth, Joao Sampaio Goesps, Julio C. Sánchez Avalos, Carlos Sánchez Basurto, Prof. Gilberto Schwartzman, Juan M. San Román Terán, Jorge S. Souen, Lino Torre Eleizegui, Daniel Torchinsky, Carlos Vallejos Sologubem, Umberto Veronesi.

Fuentes Científicas

Acta Ginecológica	Clinical Experimental Immunology	Journal of the Formosan Medical Association
Acta Oncológica	Clinical Oncology	Journal of the National Cancer Institute (JNCI)
Actas Urológicas Españolas	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Journal of the Society for Gynecologic Investigation
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)	Clinical Radiology	Kaohsiung Journal of Medical Sciences
American Journal of Cancer	Clinical Therapeutics	Lancet
American Journal of Clinical Pathology	Drugs	Leukemia
American Journal of Medicine	Endocrinology	Leukemia & Lymphoma
American Journal of Surgical Pathology	European Journal of Cancer	Leukemia Research
American Society of Hematology	European Journal of Surgical Oncology	Leukemia and Lymphoma
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	Journal of 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.sicisalud.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- Genética del Cáncer Colorrectal



Carlos Mario Muñeton Peña, Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Profesor Asociado, Unidad de Genética Médica,
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
Página del autor: www.sicisalud.com/dato/dat053/09720005a.htm



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) arises from an accumulation of mutations in tumor suppressor genes, oncogenes and repair genes. CRC has a high morbidity and mortality in industrialized countries. CRC is a classical model for the genetic basis of cancer and regarded as a polygenic disorder which, together with environmental factors such as diet, contribute to their development. Nevertheless, CRC has a strong genetic component. Different genetic pathways of colorectal cancer have been described, such as suppressor, mutator and methylator pathways. New findings have identified many genes related to CRC that have helped to develop new techniques for molecular genetic screening in order to detect individuals at high risk of developing colorectal neoplasia. Genetic tests are extremely useful in the diagnosis, prognosis and prevention of CRC. Recent evidences suggest to perform a new review of the molecular genetic mechanisms involved in CRC. This review describes the genetic basis of colorectal carcinogenesis, as well as the role of several genes associated with the initiation and progression of colorectal cancer.

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es el resultado de la acumulación de diversas alteraciones genéticas en genes supresores de tumores, oncogenes y genes de reparación. Este tipo de cáncer tiene una alta morbimortalidad en países industrializados. El CCR es el modelo clásico de la base genética del cáncer, el cual es poligénico, y que sumado a factores ambientales como la dieta influye notoriamente en su evolución. Sin embargo, el CCR tiene un fuerte componente hereditario o familiar. En la evolución del CCR se han descrito diferentes vías genéticas, como las vías supresora, mutadora y epigenética, las cuales explican el origen genético del CCR. Los avances científicos han identificado múltiples genes relacionados con el CCR, lo que ha su vez ha permitido desarrollar nuevas técnicas genéticas para el tamizaje molecular no sólo en individuos con CCR, sino también en aquellos que tienen un alto riesgo de presentar este tipo de cáncer. Las pruebas genéticas tienen gran utilidad en el diagnóstico, pronóstico y prevención del CCR. Recientes avances sugieren una nueva revisión de los mecanismos genéticos moleculares involucrados en el CCR. En esta revisión se describen las bases genéticas de la carcinogénesis del CCR (vía supresora, mutadora y epigenética), así como el papel de diversos genes asociados con la iniciación y progresión del CCR.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres más comunes en el mundo, especialmente en los países desarrollados, en los cuales se lo considera la tercera causa de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer.¹ Globalmente se estima que más de 850 000 personas presentan CCR anualmente y más de 500 000 mueren por esta enfermedad.² Por lo tanto, el CCR constituye un grave problema de salud pública.

En países como Estados Unidos, sólo en 2007 se presentaron aproximadamente 153 760 nuevos casos de CCR en ambos sexos y se produjeron 52 180 muertes, lo que representa cerca del 10% de todas las muertes por cáncer en ese país.¹ Una situación similar se presenta en otros países de Europa y Canadá. En Latinoamérica, el CCR también presenta altas tasas de incidencia y mortalidad, en países como Argentina, Brasil, Chile, Colombia y Uruguay.^{3,4} Sin embargo, a diferencia de los países desarrollados, en donde la tasa de incidencia está disminuyendo anualmente (2.9 por año entre 1998 y 2001), los países latinoamericanos muestran una tendencia al aumento,¹ posiblemente debido a fallas en la

implementación de los métodos de tamizaje para el CCR. En general se ha encontrado que el CCR presenta una frecuencia geográfica muy variable, en la que influyen numerosos factores, tales como la dieta, el estilo de vida, genéticos, todos estos con un fuerte impacto sobre el riesgo de CCR.²

Tradicionalmente, el CCR se clasifica en los de tipo esporádico (cerca del 80% de todos los casos) y los que tienen una historia familiar (20%), lo que sugiere una influencia genética. Los dos principales síndromes hereditarios ampliamente descritos dentro del CCR son la poliposis adenomatosa colónica familiar (FAP; por su sigla en inglés [OMIM 175100]) y el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC; por su sigla en inglés [OMIM 114500]) o síndrome de Lynch.^{2,5} Este último es el más predominante en la población general. Ambos síndromes representan cerca del 5% de los casos de CCR y además presentan mutaciones con una alta penetrancia.

La FAP se origina por mutaciones en el gen supresor de tumores APC y representa menos del 1% de todos los casos de CCR; tiene un patrón de herencia autosómico

dominante.^{5,6} Los pacientes con FAP se caracterizan porque desarrollan cientos y miles de pólipos antes de los 30 años de edad. Estos pacientes generalmente evolucionan a CCR a edades tempranas (promedio de 39 años), pero debe mencionarse que este tipo de cáncer puede ser prevenido por resección quirúrgica del colon, cuando se detecta tempranamente.

Por otro lado, el HNPCC o síndrome de Lynch, se presenta por mutaciones germinales en los genes de reparación de bases mal apareadas o *mismatch* (MMR);⁷ particularmente los genes MLH1 y MSH2, en los cuales tienen lugar cerca del 80% de las mutaciones. El HNPCC corresponde del 3% al 5% de todos los casos de CCR, también tiene un patrón de herencia autosómico dominante y con una penetrancia del 80%.^{5,7} Usualmente afecta a individuos menores de 45 años; el cáncer generalmente se desarrolla en el colon derecho. Además, se asocia con otros tipos de neoplasias extracolónicas. En el HNPCC se produce una acelerada carcinogénesis, puesto que de un estado de adenoma de colon, puede rápidamente progresar hacia carcinoma, en un tiempo corto, entre 2 o 3 años.²

Bases moleculares del CCR

El modelo genético del cáncer de colon se tiene como un paradigma dentro de la genética de los tumores sólidos desde que Fearon y Vogelstein lo propusieron al final de la década de los '80.⁸ En este modelo se presenta una acumulación de múltiples alteraciones genéticas que afectan diversos genes durante la iniciación y progresión del cáncer de colon, es decir los cambios genéticos que ocurren en la secuencia de adenoma hacia carcinoma de colon; entre los genes afectados están APC, K-ras y TP53 (Figura 1). Este modelo ha sido estudiado ampliamente con diferentes técnicas de biología molecular. Asimismo, se han obtenidos nuevos conocimientos a partir de análisis refinados de vías moleculares alternas a este modelo.^{5,9}

En el CCR esporádico es bien conocido que mutaciones en el gen APC son las primeras que tienen lugar durante la transformación en el estado de adenoma, mientras que las mutaciones en el gen TP53 ocurren en la etapa final de la secuencia (Figura 1).^{8,10} En síntesis, en la carcinogénesis del CCR se deben presentar varias mutaciones para que se desarrolle el cáncer, similar a lo propuesto por Knudson en el modelo de los dos golpes o *two hits* para el retinoblastoma.¹¹

Por otro lado, durante la progresión del cáncer de colon se producen también cambios histopatológicos secuenciales, los cuales simultáneamente van acompañados de las alteraciones genéticas específicas, en la que son afectados oncogenes, genes supresores de tumores y genes de reparación. Así, las alteraciones genéticas adquiridas confieren una ventaja de proliferación celular anormal y selectiva a las células epiteliales del colon, lo que conduciría a la transformación

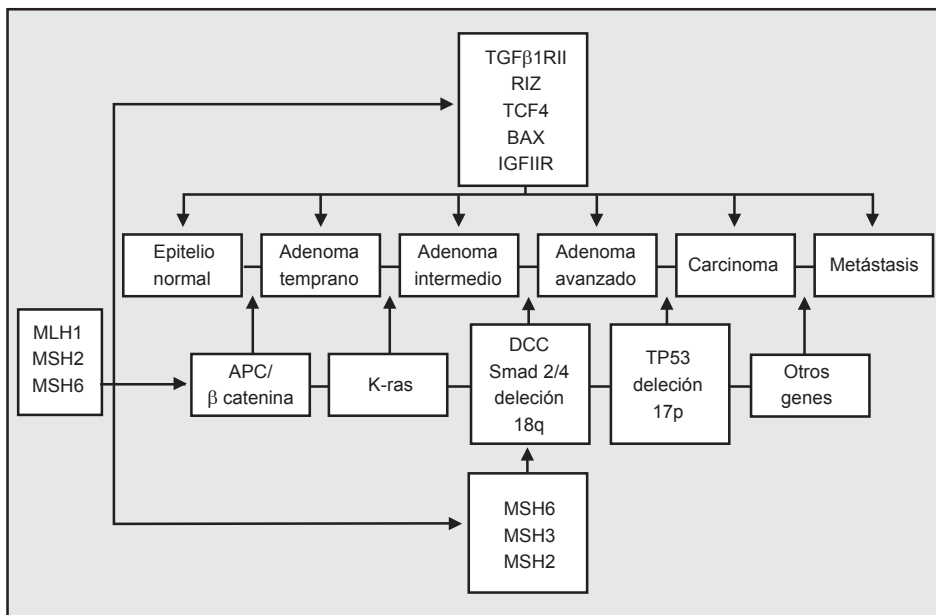


Figura 1. Vías supresora/CIN y mutadora/MSI de la carcinogénesis colorrectal, involucradas en la secuencia patológica de adenoma a carcinoma.

maligna. Lo anterior se interpreta como un efecto del fenómeno de inestabilidad genómica establecido durante la carcinogénesis del CCR.¹²

Adicionalmente, en la carcinogénesis del CCR los cambios moleculares frecuentemente involucran la inestabilidad cromosómica (CIN) como son las alteraciones estructurales (deleciones, translocaciones, duplicaciones), los reordenamientos cromosómicos y las aneuploidías, especialmente en el CCR de tipo esporádico.¹³ Otros mecanismos genéticos involucrados en el desarrollo del CCR son la inestabilidad de los microsatélites (secuencias cortas de ADN que se repiten en tándem) y modificaciones epigenéticas como la hipermetilación de promotores en determinados genes.^{5,7,10,14} Lo anterior pone en escena los diversos mecanismos genéticos relacionados con este tipo de cáncer.

De acuerdo con la vía molecular del cáncer de colon, se podría postular dos grandes vías moleculares diferentes, según el tipo de gen afectado inicialmente. La primera se conoce como la vía supresora o tradicional, que se presenta entre el 70% y el 85% de los CCR esporádicos.^{8,15} Esta vía es la más común, involucra la inactivación de genes supresores de tumores como el APC, DCC y TP53. Asimismo, se caracteriza por presentar inestabilidad cromosómica (CIN), pérdida de heterocigocidad (LOH) y la acumulación de mutaciones en diversos genes.

La segunda vía se conoce como la vía mutadora (fenotipo mutador), la cual está relacionada con mutaciones germinales en los genes del sistema de reparación de bases mal apareadas «*mismatch*».^{7,15} Esta vía se caracteriza por la inestabilidad microsatelital (MSI), la cual acelera la acumulación de mutaciones y, por lo tanto, el proceso de carcinogénesis. Esta vía molecular se presenta especialmente en individuos con CCR de tipo hereditario como el HNPCC.

Vía supresora o vía de inestabilidad cromosómica

Como se mencionó antes, esta vía es la más común, por la cual se desarrolla el CCR en la población general. Se caracteriza por numerosas mutaciones que afectan diversos genes, como genes supresores de tumores, oncogenes y genes de reparación; estas alteraciones inducen la CIN

durante la secuencia de adenoma hacia carcinoma^{13,15,16} (Figura 1). En el inicio y la progresión del CCR la vía supresora comprende la siguiente secuencia de genes.

Gen APC (5q21)

Mutaciones en el gen supresor de tumores APC (*adenomatous polyposis coli*) conducen a la inactivación de este gen; esta vía supresora representa cerca del 85% de los casos de CCR esporádico. Mutaciones puntuales o deleciones en el gen APC ocurren tempranamente (hasta un 80% en adenomas) y constituyen la puerta de entrada a la predisposición del CCR.^{5,9,17} Por lo tanto, dichas alteraciones en este gen son críticas durante la secuencia del tejido normal hacia el adenoma de colon.¹⁰ Asimismo, el gen APC mutado promueve la aparición de otras mutaciones en diversos genes y contribuye a la inestabilidad cromosómica.¹⁸

Generalmente las mutaciones en el gen APC originan una proteína APC truncada, la cual no puede interactuar correctamente con la proteína beta-catenina para su posterior degradación, un paso importante para la activación corriente abajo de la vía de señalización del gen *Wnt*. Alteraciones en esta vía son claves para el desarrollo del CCR.¹⁹

Adicionalmente, mutaciones germinales en el gen APC son la principal causa de la FAP, que tiene un patrón de herencia mendeliano; las mutaciones tienen una penetrancia del 100%.^{5,15} Lo anterior quiere decir que individuos con mutaciones por esta vía tienen virtualmente un riesgo del 100% de presentar CCR, con el agravante de que se manifieste a edades tempranas. Los pacientes con FAP presentan múltiples pólipos, incluso en edades juveniles. Además, con frecuencia desarrollan cánceres extracolónicos. En la población general se han descrito variantes de FAP, como es el caso del síndrome de Gardner.^{6,9}

Gen K-ras (12p12)

El protooncogén K-ras codifica para una proteína con actividad GTPasa, de gran importancia en los mecanismos de señalización involucrados en múltiples procesos celulares, como la regulación del ciclo celular. Asimismo, mutaciones en el gen K-ras conducen a la amplificación génica, muy común en los tumores sólidos, y está relacionada con la vía supresora del CCR. La frecuencia de mutaciones en el gen K-ras (usualmente los codones 12 y 13) es muy variable, entre el 40% y el 80% de los casos de CCR esporádico.^{10,20,21} Alteraciones en este gen confieren a las células una mayor tasa de proliferación celular; tales alteraciones se han identificado tanto en adenomas como en pólipos hiperplásicos, a diferencia de las mutaciones en el gen APC que tienen lugar con mayor frecuencia en los adenomas.²² Se postula que las mutaciones en el gen K-ras contribuyen a la progresión de un adenoma temprano hacia un adenoma intermedio.

Genes SMAD2, SMAD4 y DCC (18q21)

Los genes SMAD2, SMAD4 y DCC son supresores de tumores que están localizados en la región cromosómica 18q21.1. En esta región ocurre con frecuencia una pérdida alélica, o LOH, en más del 60% de los casos de CCR.¹⁵ En condiciones normales estos genes controlan el crecimiento celular, pero cuando están delecionados o inactivados contribuyen al desarrollo del CCR.²³ Los genes SMAD2 y SMAD4 están involucrados en la vía de señalización del factor de crecimiento transformante-beta (TGF-beta), esta vía es crítica en la regulación de la proliferación celular y en la apoptosis.²⁴ Por su parte, el gen DCC codifica para una

proteína que actúa como un receptor transmembrana para la adhesión celular, cuya función es la de promover la apoptosis en ausencia de su ligando.²⁵ Por lo tanto, las alteraciones en el gen DCC son clave en la carcinogénesis del CCR. Debe mencionarse que las mutaciones en estos genes son infrecuentes, puesto que la pérdida alélica o deleción en esta región es lo más predominante. Además, la pérdida de la región 18q está asociada con la inestabilidad cromosómica y es muy frecuente en adenomas avanzados, aunque también se ha encontrado hasta un 50% en adenomas tempranos e intermedios.^{15,26}

Gen TP53 (17p.13.1)

El gen supresor de tumores TP53 está localizado en el cromosoma 17p13.1, codifica para una fosfoproteína nuclear (p53) la cual se une al ADN y actúa como un factor de transcripción.²⁷ El gen TP53 está involucrado en múltiples funciones celulares como el control del ciclo celular, del daño y la reparación del ADN, de la apoptosis, entre otras. Por tal motivo también se lo conoce como «*gen guardián del genoma*». Numerosos estudios que encontraron que el gen TP53 está alterado en más del 50% de todas las neoplasias en seres humanos –este gen ha sido ampliamente analizado en diferentes tipos de tumores sólidos y hematológicos– llegaron a la conclusión de que las mutaciones o las anomalías en el gen TP53 están entre las alteraciones genéticas más comunes en el cáncer.^{27,28} Además, las mutaciones o alteraciones en el gen TP53 o LOH en la región 17p13 ocurren con mayor frecuencia en las etapas finales de la vía supresora del CCR.^{7,8} Sin embargo, se han encontrado mutaciones en este gen entre el 50% y el 80% de los casos de CCR.^{10,29} Adicionalmente, la frecuencia de mutaciones en el gen TP53 en el CCR es muy variable, dependiendo del estado histopatológico, pero estas alteraciones son más predominantes en estadios avanzados del CCR. Así, se han observado alteraciones en el gen TP53 entre el 4% y 30% de los adenomas y en más del 50% de los adenomas avanzados; mientras que en estados invasivos se la encuentra entre un 50% y un 80% de los casos.^{20,30} Por todo lo anterior se considera que las mutaciones en TP53 o LOH en la región 17p13 son un evento crítico en la transición de adenoma hacia el estadio de carcinoma. Asimismo, dichas alteraciones promueven la inestabilidad cromosómica, particularmente en el CCR esporádico. En conclusión, cualquier alteración que atente contra la función normal del gen TP53 afectará indudablemente el mecanismo de estabilidad genómica.

Por otro lado, hallazgos de diversos trabajos muestran cómo ciertos tipos de mutaciones en el gen TP53 de las células malignas adquieren resistencia a ciertos tratamientos, tanto con drogas antineoplásicas, como con radioterapia.^{28,30} Es decir que muchas células cancerosas desarrollan un fenotipo radiorresistente, lo cual conduciría a un mal pronóstico del cáncer. También se encontró que estas mutaciones son más frecuentes en la porción del colon distal y en el recto que en el colon proximal.²⁹ Por tal razón, se propone al TP53 como un buen biomarcador genético de gran importancia en el diagnóstico y pronóstico del CCR. Sin embargo, el valor predictivo del gen TP53, así como el beneficio en la tasa de supervivencia de los pacientes con CCR que tienen TP53 mutado no está bien definido.

Numerosos estudios informan que alrededor del 80% de las mutaciones en el gen TP53 ocurren en los exones del 5 al 8, los cuales están contenidos en el dominio de unión al ADN.^{29,31} Según la base de datos para las mutaciones del gen TP53 (www.iarc.fr/p53), se tiene que el tipo de mutaciones

que predomina en este gen son las de sentido erróneo. Mientras que los estudios de inmunohistoquímica muestran que la proteína p53 se encuentra sobreexpresada entre el 30% y el 60% de los casos de CCR.^{28,31} Es decir, datos similares a los encontrados para las mutaciones del TP53.

Vía mutadora o inestabilidad microsatelital

Los microsatélites son secuencias repetidas en tándem de ADN distribuidas en todo el genoma. Estas secuencias se heredan establemente y varían de un individuo a otro. Sin embargo, inestabilidades dentro de estas secuencias conducen a mutaciones por deficiencias del sistema de reparación.

La vía mutadora hace parte del mecanismo de inestabilidad genómica del cáncer y en la cual están ausentes las aneuploidías.^{14,15} Se ha encontrado que en individuos con cáncer, como el CCR, tienen lugar inserciones o pérdidas de secuencias repetidas cortas en el ADN (microsatélites), este fenómeno se conoce como inestabilidad microsatelital (MSI) o errores de la replicación, que se presenta básicamente porque el sistema de reparación de bases mal apareadas (*mismatch repair*, MMR) es defectuoso.^{12,32,33} La MSI es responsable de la acumulación de mutaciones en diferentes genes asociados con el cáncer y considerados críticos en la iniciación y progresión del cáncer.

Cerca del 20% de todos los casos de CCR tienen MSI o lo que también se denomina fenotipo «mutador».^{12,14,15} El ejemplo más conocido de cáncer con MSI es el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC) o síndrome de Lynch, en el cual los genes del sistema de reparación MMR tienen mutaciones en la línea germinal.⁷ El sistema de reparación de bases mal apareadas lo componen al menos 8 genes: MLH1, MLH2, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 y PMS2.^{7,33,34} Las proteínas de reparación codificadas por estos genes interactúan entre sí formando homodímeros o heterodímeros. Este sistema de reparación debe reconocer y reparar eficientemente los errores que produce la polimerasa del ADN durante la replicación del ADN. Por el contrario, si este sistema falla, se presenta la acumulación de daños en el ADN, que a su vez induce otras mutaciones en las células, lo que ocasiona una predisposición al CCR.

Para identificar individuos con HNPCC entre los casos de CCR en la población general, inicialmente estos deben cumplir con los criterios establecidos por el consenso de Amsterdam y Bethesda para el diagnóstico de HNPCC.^{7,34} Posteriormente se utiliza un panel de 5 microsatélites para el análisis de MSI, conocido como panel de Bethesda (BAT25, BAT26, D5S3456, D2S123 y D21S250).³⁵ La MSI se clasifica en varios niveles.^{15,16} Así, la MSI-H (inestabilidad alta) se define como MSI en al menos dos microsatélites; la MSI-L (inestabilidad baja), cuando sólo se encuentra MSI en un microsatélite, y la estabilidad microsatelital (MSS), cuando no se detecta MSI en ninguno de los 5 microsatélites analizados. Se ha observado que individuos con sospecha de HNPCC generalmente tienen una MSI-H (hasta un 90%) y por lo tanto una alta probabilidad de tener mutaciones germinales en los genes MLH1 y MSH2.^{5,7,32,36} Por tal razón, el análisis de MSI hace parte del tamizaje genético dentro del estudio de pacientes con CCR familiar, además de la gran importancia que tiene para el diagnóstico molecular del HNPCC. Adicionalmente, la MSI induce alteraciones en diversos microsatélites, localizados en diferentes genes implicados en la carcinogénesis del CCR, tales como TGF-beta-II, Bax, beta-catenina, APC, MSH3 y MSH6, entre otros.^{5,14,34} Cabe mencionar que los tumores esporádicos (15% al 20%), al

igual que los de tipo hereditario, también presentan MSI-H, posiblemente por efectos epigenéticos.¹²

Sin embargo, en un estudio realizado en una población de más de 1 000 pacientes no seleccionados con CCR, se encontró que un 12% de estos tenían MSI.⁷ Asimismo, en esa misma población se estimó una frecuencia de individuos con HNPCC del 2.7%. No obstante, otros estudios informan unos porcentajes más bajos.^{5,14,32}

Por otra parte, los genes MLH1 y MSH2 tienen mutaciones en cerca del 90% de los casos de HNPCC, con una penetrancia del 80%, mientras que las mutaciones en el resto de los genes MMR son menos frecuentes.^{5,7,34} Los genes MMR actúan como supresores tumorales, los cuales sufren dos mutaciones alélicas (homocigóticas) o fenotipo mutador y, de esta manera, el sistema de reparación es defectuoso. Información acumulada a partir de la base de datos de mutaciones de *Internacional Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer Mutation Database* (www.nfdht.nl) muestra que más de 400 mutaciones y 100 polimorfismos han sido descritos sólo en estos dos genes. Por lo anterior, se recomienda iniciar los estudios de mutaciones en los genes MLH1 y MSH2 en familias con sospecha de HNPCC, como también para resaltar que la secuenciación de estos constituye el *gold standard* para la detección de mutaciones germinales en individuos con HNPCC. La gran cantidad de mutaciones encontradas hasta el presente en los genes ML1 y MSH2 también muestra la gran diversidad de mutaciones que se presenta en estos pacientes, ya sea por influencias ambientales o poblacionales.

Específicamente, en los casos de individuos con HNPCC que presentan MSI-H y no se detectan mutaciones en los genes MLH1 o MSH2, podrían considerarse otras vías genéticas afectadas, como las del gen k-Ras, TP53, Bax u otro tipo de alteraciones como los reordenamientos genómicos (grandes deleciones) que se presentan con frecuencia en el gen MSH2.^{5,8,21,37}

Debe mencionarse que en el HNPCC o síndrome de Lynch también se identificaron varias mutaciones fundadoras en los genes MLH1 y MSH2, las cuales se heredan de un ancestro común, tal como se determinó en diferentes poblaciones de Finlandia, Islandia, judíos askenazis, EE.UU. y Canadá.^{5,37,38} Estas mutaciones pueden detectarse por métodos simples de laboratorio y son muy útiles como primer paso en el estudio genético de individuos con un alto riesgo de HNPCC.

Vía de la metilación

La vía de la metilación o fenotipo metilador ha sido propuesta como una vía mutadora que predispone no sólo a la carcinogénesis colorrectal, sino también a otros tipos de cáncer.³⁹ La metilación del ADN es un mecanismo epigenético que regula la expresión genética y se la considera un evento esencial para la estabilidad y funcionamiento del genoma. La metilación del ADN usualmente se produce en la citosina de las islas de dinucleótidos CpG, que están dispersas a lo largo del genoma. En contraste, las islas CpG de los promotores de ciertos genes no se metilan, mientras que en los casos donde ocurre la metilación de los promotores se presenta el silenciamiento de los genes, tal como sucede en la inactivación del cromosoma X.^{15,39} Específicamente, en el CCR se ha observado simultáneamente una hipometilación en secuencias repetidas de ADN y una hipermetilación en las secuencias de promotores de determinados genes, lo que conduce a la inactivación de la transcripción génica.⁴⁰ Por lo tanto, puede entenderse en la carcinogénesis que el silenciamiento epigenético de la transcripción de genes por

metilación de las islas CpG es biológicamente equivalente a una inactivación por una mutación. Varios hallazgos muestran que la hipermetilación de las islas CpG de determinados genes puede tener lugar tempranamente durante la transformación de las células del colon.^{39,40}

En tumores sólidos se llevan a cabo estudios de metilación con el fin de clasificarlos como fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) positivos o negativos. De acuerdo con ciertos marcadores genéticos utilizados, se encontró que del 24% al 51% de todos los CCR son clasificados como CIMP+;⁴¹ usualmente se encuentran metilados varios genes como MLH1, p16, MINT 1, 2 y 3.⁴² Por otra parte, los cánceres CIMP+ comparten eventos moleculares comunes: la mayoría tienen mutaciones en el gen BRAF, mientras que los que no tienen este gen mutado, presentan mutaciones en el gen K-ras.⁴³ Por lo tanto, parece existir una relación entre la metilación y las mutaciones en el gen BRAF en pacientes con CCR. Por el contrario, los casos de CCR con CIMP- se asocian con mutaciones en el gen TP53.⁴⁰

Adicionalmente, en los casos de CCR esporádico con MSI-H y además con CIMP+, se ha observado que el promotor del gen MLH1 se encuentra hipermetilado y, por lo tanto, no se expresa.⁴⁴ Como consecuencia de este fenómeno se

establece un sistema de reparación deficiente de bases mal apareadas. Además, en el CCR se presenta una clara relación entre las vías del fenotipo metilador y la del fenotipo mutador (MSI).

Conclusión

La etiología genética del CCR es muy heterogénea, a pesar del gran conocimiento que se tiene de la secuencia genética, propuesta en los años '80 por Vogelstein y col., aún se desconoce cómo se producen los diferentes mecanismos genéticos en la carcinogénesis del CCR. En los últimos años, nuevos hallazgos hacen considerar que la base genética de este tipo de cáncer, es realmente muy compleja, como también tener en cuenta otras vías bioquímicas, no relacionadas anteriormente, que influyen de manera notoria en la iniciación y progresión del CCR.

Por otra parte, las pruebas de diagnóstico genético cada vez son más refinadas, en concordancia con los recientes avances en la investigación, con el fin de establecer un diagnóstico más preciso. Igualmente, estas pruebas deben tener una aplicación real (en el diagnóstico, pronóstico y prevención) que ayude en la práctica clínica a los pacientes con CCR.

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Recepción: 15/5/2008 - Aprobación: 17/11/2008

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

Bibliografía

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 57:43-66, 2007.
- Benson AB. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *J Manag Care Pharm* 13(6 Suppl.C):S5-18, 2007.
- Globocan 2002. www-depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm.
- Montenegro Y, Ramírez A, Muñetón Peña CM, Isaza I, Ramírez J. Comportamiento del cáncer colorrectal en pacientes menores de cuarenta años del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva (HUHMP) y el Hospital Universitario San Vicente de Paul de Medellín (HUSVP) entre 1980 y 2000. *Rev Colomb Cir* 17(1):10-14, 2002.
- De la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nature* 4:769-780, 2004.
- Baglioni S, Genuardi M. Simple and complex genetics of colorectal cancer susceptibility. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 129(1):35-43, 2004.
- Lynch T, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 348(10):919-32, 2003.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61:759-767, 1990.
- Bodmer W. Cancer genetics: colorectal cancer as a model. *J Hum Genet* 51:391-396, 2006.
- Levin B. Molecular screening testing for colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 12(17):5014-7, 2006.
- Knudson AG. Mutation and cancer. Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:820-3, 1971.
- Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 386(6625):623-7, 1997.
- Rajagopalan H, Nowak MA, Vogelstein B, Lengauer C. The significance of unstable chromosomes in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 3(9):695-701, 2003.
- Montenegro Y, Ramírez A, Muñetón C. Cancer colo-rectal heredado. *Rev Colomb Cir* 17(1): 30-6, 2002.
- Worthley DL, Whitehall VL, Spring KJ, Leggett BA. Colorectal carcinogenesis: road maps to cancer. *World J Gastroenterol* 13(28):3784-91, 2007.
- Tang R, Rong C, Chih Wu M, Fan CW, Liu KW, Chen IS, Chien HT et al. Colorectal cancer without high microsatellite instability and chromosome instability- an alternative genetic pathway to human colorectal. *Cancer Carcinogenesis* 25 (5):841-846, 2004.
- Samowitz WS, Slattery ML, Sweeney C, Herrick J, Wolff RK, Albertsen H. APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer. *Mol Cancer Res* 5(2):165-70, 2007.
- Kemp Z, Thirlwell C, Sieber O, Silver A, Tomlinson I. An update on the genetics of colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 13:R177-85, 2004.
- Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling complexity at the surface. *J Cell Sci* 119:395-402, 2006.
- Michor F, Iwasa Y, Lengauer C, Nowak MA. Dynamics of colorectal cancer. *Semin Cancer Biol* 15(6):484-93, 2005.
- Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. *J Natl Cancer Inst* 90(9):675-84, 1998.
- Sidarnsky D, Tokino T, Hamilton SR, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 256:102-5, 1992.
- Woodford-Richens KL, Rowan AJ, Gorman P, Halford S, Bicknell DC, Wasan HS, Roylance RR, Bodmer WF, Tomlinson IP. SMAD4 mutations in colorectal cancer probably occur before chromosomal instability, but after divergence of the microsatellite instability pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(17):9719, 2001.
- Bevan S, Woodford-Richens K, Rozen P, Eng C, Young J, Dunlop M, Neale K, Phillips R, Markie D, Rodriguez-Bigas M, Leggett B, Sheridan E, Hodgson S, Iwama T, Eccles D, Bodmer W, Houlston R, Tomlinson I. Screening SMAD1, SMAD2, SMAD3, and SMAD5 for germline mutations in juvenile polyposis syndrome. *Gut* 45(3):406-8, 1999.
- Hedrick L, Cho KR, Fearon ER, Wu TC, Kinzler KW, Vogelstein B. The DCC gene product in cellular differentiation and colorectal tumorigenesis. *Genes Dev* 8(10):1174-83, 1994.
- Tarafa G, Villanueva A, Farré L, Rodríguez J, Musulén E, Reyes G, Seminago R, Olmedo E, Paules AB, Peinado MA, Bachs O, Capellá G. DCC and SMAD4 alterations in human colorectal and pancreatic tumor dissemination. *Oncogene* 19(4):546-55, 2000.
- Van Dyke T. p53 and tumor suppression. *N Engl J Med* 356(1):79-8, 2007.
- Soussi T. p53 alterations in human cancer: more questions than answers. *Oncogene* 26(15):2145-56, 2007.
- Iacopetta B. TP53 mutation in colorectal cancer. *Hum Mutat* 21(3):271-6, 2003.
- Russo A, Bazan V, Iacopetta B, Kerr D, Soussi T, Gebbia N. TP53-CRC Collaborative Study Group. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 23(30):7518-28, 2005.
- Herrera JC, Vásquez G, Ramírez JL, Muñetón CM. Papel del gen TP53 en la oncogénesis. *Salud UIS* 26:(2) 88-99, 2004.
- Aaltonen I, Peltomaki P, Mecklin J, Jarvinen H, Jass JR, Green JS, Lynch TJ, et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res* 54:1645-48, 1994.

Informes seleccionados

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

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

Reseñas seleccionadas

1 - Tumores de Células Germinales del Ovario

Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D

University of Athens, Atenas, Grecia

[Germ Cell Tumors of the Ovary]

Cancer Treatment Reviews 34(5):427-441, Ago 2008

Los tumores malignos de células germinales del ovario son poco frecuentes pero potencialmente curables en todos sus estadios con la posibilidad de mantener la fertilidad.

Los tumores malignos de células germinales del ovario (TMCGO) comprenden un amplio espectro de neoplasias raras, muy agresivas y potencialmente curables en todos sus estadios. El tratamiento de elección inicial, con excepción del estadio AI, incluye la cirugía con conservación de la fertilidad y quimioterapia en base a platino. La frecuencia del tumor en los estadios avanzados ha disminuido sustancialmente, por lo que parecería que el diagnóstico es más temprano, tal vez por su rápido crecimiento y los síntomas secundarios a distensión capsular, hemorragia o necrosis del ovario. La tasa de supervivencia se ha incrementado en todos los subtipos histológicos. Estos datos determinan un excelente pronóstico.

En esta revisión los autores analizan las características clínicas y los distintos tratamientos en pacientes con enfermedad de reciente diagnóstico y en casos de recurrencia.

Epidemiología

Los TMCGO constituyen del 20% al 25% de las neoplasias ováricas, y del 1% al 2% de todas las malignas. Su pico de incidencia se presenta en mujeres jóvenes o adolescentes y los tumores de células germinales (TCG), un tercio de los cuales son malignos, representan el 58% de los cánceres de ovario en las menores de 20 años. En la base de datos de *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) se identificaron 1 262 casos de TMCGO entre 1973 y 2002; de ellos, 414 (32.8%) eran disgerminomas; 449 (35.6%), teratomas inmaduros con degeneración maligna, y 362 (28.7%), TCG mixtos. La incidencia ajustada por edad en ese período fue de 0.338/100 000 mujeres/año. La incidencia es menor en mujeres de raza blanca y negra y más elevada en las de las islas asiáticas del Pacífico e hispanas, y resultan más frecuentes entre los 15 y 19 años. En los EE.UU. los TMCGO son 40 veces menos comunes que los epiteliales.

Presentación clínica

El síntoma más habitual es el dolor abdominal, presente en el 55% a 80% de los casos. Otro signo es la presencia de una masa abdominal o pelviana. La combinación de estos dos rasgos se observa en alrededor del 85% de las pacientes. En un 10% a 25% puede haber fiebre; también ascitis o peritonitis secundaria a torsión, infección o ruptura del tumor. Otros signos y síntomas menos comunes son la distensión abdominal (35%) y la hemorragia vaginal (10%). La duración de los síntomas suele ser de entre 2 y 4 semanas. Del 60% al 70% de los casos, aproximadamente, se

diagnostican en estadios I o II de la clasificación de la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), 20% al 30% en estadio III y, rara vez, en estadio IV. El compromiso bilateral es poco frecuente, salvo en el caso de los disgerminomas (10% a 15%). Puede encontrarse un compromiso bilateral en otros subtipos histológicos por la diseminación al ovario contralateral en estadios avanzados o en caso de existir un componente de disgerminoma; también puede encontrarse un teratoma quístico benigno (10%) contralateral. Su diseminación es por vía peritoneal o linfática, con compromiso de los ganglios pelvianos y retroperitoneales, y hematológica, más frecuente que en los tumores epiteliales. Puede haber manifestaciones endocrinas en tumores con secreción hormonal (anormalidades menstruales, precocidad isosexual).

El disgerminoma es uno de los tumores ováricos detectados con mayor frecuencia durante el embarazo, junto con el cistoadenoma seroso; también puede hallarse de manera incidental en pacientes con amenorrea primaria, asociada con disgenesia gonadal y gonadoblastoma.

La evaluación de una paciente con sospecha de TMCGO debe incluir análisis de laboratorio de rutina, detección de marcadores tumorales, radiografía de tórax y estudios por imágenes como ecografía de pelvis o tomografía computarizada de abdomen y pelvis.

Marcadores tumorales

Los niveles prequirúrgicos elevados de alfa-fetoproteína (AFP) y beta-gonadotropina coriónica humana (beta-HCG) son prácticamente diagnósticos de un TMCGO y deben determinarse en toda mujer joven que se presenta con una masa pelviana. Su seguimiento permite determinar la recurrencia o recaída tumoral. Todos los TMCGO con componentes del seno endodérmico, los coriocarcinomas, los carcinomas embrionarios y poliembriomas producen AFP y beta-HCG; un bajo porcentaje de disgerminomas, beta-HCG; un tercio de los teratomas inmaduros, AFP, y en el caso de los tumores mixtos depende de los elementos presentes. Los disgerminomas suelen generar lactato deshidrogenasa. La buena respuesta a la quimioterapia se manifiesta por la normalización de los niveles de AFP, siendo ésta más sensible que la tomografía para detectar una recaída. No es común el aumento de CA125, aunque su elevación con niveles normales de AFP o beta-HCG puede delatar una recaída.

Patología

Este grupo de neoplasias ováricas comprende distintos tipos histológicos. Su agrupación se basa en su histogénesis común, la presencia habitual de diferentes componentes histológicos dentro de la misma masa, y la de neoplasias extragonadales histológicamente similares a lo largo de la línea de migración de las células germinales primitivas desde el saco endodérmico hasta la cresta gonadal. La clasificación más práctica es la que discrimina entre disgerminomas (los más frecuentes) y no disgerminomas. Los más comunes de este último grupo son los tumores del seno endodérmico, el teratoma inmaduro y los TCG mixtos; los menos habituales, el carcinoma embrionario, el poliembrioma y el coriocarcinoma no gestacional.

Aún existe controversia acerca de la necesidad de quimioterapia para los tumores en estadio I de grado 2 o 3. En el caso del disgerminoma puede ser clave la detección del OCT4, un factor de transcripción de alta sensibilidad y especificidad, por inmunohistoquímica. Se informó que el 87% de estos tumores expresa además el receptor de tirosina quinasa c-kit, que podría ser otro biomarcador y el blanco de terapias con inhibidores de esta enzima en disgerminomas resistentes.

Los marcadores inmunohistoquímicos como la AFP, las citoqueratinas y la fosfatasa alcalina placentaria (que se encuentra en el 50% de los casos) también son de gran valor en el diagnóstico de los tumores del seno endodérmico.

Factores pronósticos

Los factores pronósticos más importantes son el estadio, la enfermedad residual posquirúrgica, el subtipo histológico, los niveles prequirúrgicos de AFP y beta-HCG y la quimioterapia distinta del platino; en el caso de los tumores del seno endodérmico, algunos estudios incluyen la presencia y cantidad de líquido ascítico.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de elección actualmente es la salpingooforectomía unilateral con conservación de la fertilidad, con lavado peritoneal y exploración de la cavidad abdominal. Si el ovario contralateral es macroscópicamente normal se lo debe dejar; dado que el compromiso bilateral es raro, tampoco se aconseja la toma rutinaria de biopsia para evitar adherencias o infertilidad ovárica secundaria. La excepción a esta última conducta sería el caso del disgerminoma (compromiso bilateral en el 10% a 15% de los casos). En algunas pacientes hasta puede ser suficiente la cistectomía. La estadificación quirúrgica comprende la citología peritoneal, exploración de la cavidad abdominal con inspección y palpación de las superficies peritoneales, biopsias peritoneales múltiples (incluido el fondo de saco), omentectomía y linfadenectomía retroperitoneal. En una mujer joven con una masa pélvica siempre debe considerarse la posibilidad de un TCG a fin de evitar una cirugía innecesariamente extensa. La estadificación quirúrgica determina la conducta posterior a través del estadio y de la enfermedad residual. Por la quimiosensibilidad que presentan los TMCGO, en los estadios avanzados también se prefiere la mayor citorreducción posible de acuerdo con las condiciones de morbilidad y seguridad.

Cirugía de revisión

Todas las masas residuales posquimioterapia deben extirparse para eliminar tumor residual activo, para prevenir un «síndrome de teratoma maduro creciente» con sus posibles complicaciones obstructivas, o para evitar la transformación de un teratoma a cáncer activo. Estas masas pueden corresponder a fibrosis o necrosis, teratoma inmaduro o tumor viable, lo cual modifica las conductas terapéuticas subsiguientes. Pese a esto, el papel de la cirugía de revisión posquimioterapia (*second look surgery*) en los TMCGO es discutible; los estudios disponibles señalan que en los tumores con componentes teratomatosos, tumor residual < 5 cm de diámetro posquimioterapia y normalización de los niveles de marcadores tumorales después de 2 ciclos de quimioterapia, no aporta beneficios. En el caso de los disgerminomas, se trata de tumores muy quimiosensibles, por lo que su persistencia luego del tratamiento quimioterápico es muy rara.

Cirugía de rescate

A pesar del éxito del tratamiento quimioterápico puede aparecer enfermedad refractaria en los casos de recurrencia. Algunos estudios señalan un beneficio de la cirugía de rescate en estas pacientes, particularmente si se trata de teratomas inmaduros, por el riesgo del «síndrome del

teratoma creciente» (complicación rara donde el teratoma se diferencia hacia un tipo maduro durante el esuema con quimioterapia y puede volverse irreseccable).

Tratamiento posquirúrgico

Quimioterapia para tumores no disgerminomas

No se cuenta con estudios aleatorizados acerca de los TMCGO por la escasa cantidad de casos, por lo que suelen considerarse los resultados de los ensayos referidos a tumores testiculares seminomatosos. Antes de 1970 el tratamiento de estos tumores era sólo quirúrgico con pronóstico muy desfavorable; prácticamente todas las pacientes con estadios avanzados fallecían y las que se presentaban con estadio I tenían una supervivencia de 5% a 20%. El primer esquema con potencial curativo para los TMCGO no disgerminomas fue la de vincristina-actinomicina D-ciclofosfamida (VAC). Después de que se informara la efectividad de la combinación cisplatino-vincristina-bleomicina (PVB) en el cáncer testicular, el esquema en base a platino se convirtió en el tratamiento estándar para los TMCGO, demostrando superioridad frente a los esquemas anteriores. Una revisión señaló tasas de curación del 95% en pacientes en estadio I o II, casi del 80% en estadio III, 60% en estadio IV y 40% en caso de recurrencia. En la actualidad el esquema de elección para los TMCGO en cualquier estadio (salvo el teratoma estadio I, grado 1) es el de bleomicina-etopósido-cisplatino (BEP); en caso de enfermedad residual posquirúrgica mínima o ausente se indican 3 ciclos, y en el caso de enfermedad residual significativa, 4.

Vigilancia

La mayoría de las pacientes con TCG no disgerminomas en estadio IA/IB sólo requieren cirugía. Los grupos del *Charing Cross Hospital* y del *Mount Vernon Hospital* han adoptado la vigilancia posquirúrgica con controles clínicos, radiológicos y serológicos de estos casos, con una supervivencia global a los 5 años de 95% y libre de enfermedad del 68%.

Disgerminomas

Las diferencias que presentan con los tumores no disgerminomas son que su diagnóstico suele ocurrir en el estadio IA, su compromiso bilateral es más común (10% a 15%), la diseminación linfática retroperitoneal es más habitual que la intraperitoneal y es radiosensible.

Vigilancia

Dado el alto riesgo de disfunción gonadal y esterilidad posradioterapia, varios expertos han sugerido una vigilancia estricta clínica y radiológica en las pacientes con estadio IA, para conservar la fertilidad. Si bien del 15% al 25% presentarán recurrencia, su alta quimiosensibilidad aseguraría una respuesta satisfactoria a la quimioterapia de rescate. Las tasas de curación podrían alcanzar el 100% con conservación de la fertilidad.

Radioterapia

Anteriormente las pacientes con enfermedad en estadio I eran tratadas con radioterapia en pelvis y ganglios linfáticos paraaórticos; si la enfermedad comprometía la región retroperitoneal se irradiaba pelvis y retroperitoneo y si el compromiso era intraperitoneal se indicaba radioterapia abdominal total.

Quimioterapia

La respuesta a la quimioterapia se relaciona con la cantidad de masa tumoral y la extensión de la radioterapia previa. Los disgerminomas son muy sensibles a los esquemas con cisplatino, por lo que las pacientes que no se consideran candidatas para vigilancia podrían recibir carboplatino (AUC 7), que presenta menos toxicidad. Con respecto a la quimioterapia con altas dosis, se le adjudica un posible papel en los TMCGO avanzados como tratamiento de rescate.

Complicaciones a largo plazo**Cirugía**

Las complicaciones quirúrgicas tardías se relacionan con adherencias tubarias y peritoneales, que afectan la fertilidad, al igual que la anexohisterectomía total o salpingooforectomía bilateral innecesarias. Con los avances de la quimioterapia, estos procedimientos con cada vez menos frecuentes.

Radioterapia

Se mencionan alteraciones en la evacuación intestinal y menores tasas de fertilidad. Las pacientes con útero intacto pueden recuperar sus menstruaciones con tratamiento de reemplazo hormonal.

Quimioterapia

Las complicaciones tempranas de la quimioterapia son sepsis grave por neutropenia, insuficiencia renal aguda y fibrosis pulmonar por bleomicina. La complicación tardía más seria es la aparición de una segunda neoplasia, principalmente leucemia aguda no linfoblástica, que parece dependiente de la dosis y del esquema. Tanto la quimioterapia como la radioterapia duplicarían el riesgo de una segunda neoplasia.

Otra complicación posible es el compromiso de la función gonadal y reproductiva, aunque la mayoría de las mujeres recuperan la normalidad de sus ciclos menstruales y su fertilidad.

Por último, existiría el riesgo de enfermedad cardiovascular relacionada con el uso de cisplatino. Un estudio señaló una frecuencia de hipercolesterolemia del 62%, de obesidad del 24%, y de hipertensión y resistencia a la insulina del 14%.

Los efectos a largo plazo de la quimioterapia para TCG son más frecuentes en la población pediátrica.

Conclusiones

Los TCMG son neoplasias poco frecuentes caracterizadas por su quimiosensibilidad. El enfoque quirúrgico inicial es para diagnóstico y estadificación. La técnica de elección es la salpingooforectomía unilateral con conservación de la fertilidad. En los estadios más avanzados, la extensión de la cirugía no aporta beneficios adicionales; como la enfermedad residual es un factor pronóstico debe intentarse la citorreducción más amplia posible. En general no es necesaria la cirugía de revisión, salvo para los teratomas con resección inicial incompleta. El tratamiento quimioterápico de elección es BEP para los TCG no disgerminomas; 3 ciclos en el caso de resección completa inicial y 4 en presencia de enfermedad residual. En caso de enfermedad avanzada con recaída, la quimioterapia de rescate presenta buena respuesta en hasta el 50% de las afectadas. Aún se requieren más datos sobre la seguridad de la vigilancia posquirúrgica sin quimioterapia en las pacientes con TCG no disgerminomas en estadio IA; la quimioterapia se indicaría ante la recurrencia y tiene muy buena respuesta. La mayoría de las mujeres afectadas por disgerminoma presentan estadio I al momento del diagnóstico, por lo que el tratamiento de elección es la cirugía con conservación de la fertilidad y vigilancia estricta sin quimioterapia adyuvante. Los casos de resección inicial incompleta o de recurrencia posradioterapia, deben recibir quimioterapia en esquemas similares a los indicados para los tumores no disgerminomas. Debido a las altas tasas de curación, se debe prestar especial atención a las complicaciones a largo plazo de los tratamientos descritos.



Información adicional en

www.siicalud.com/dato/resiic.php/103907

2 - Alta Frecuencia de Cáncer Colorrectal Precoz en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Lutgens M, Vlegaar F, Samsom M y colaboradores

University Medical Center, Utrecht, Países Bajos

[High Frequency of Early Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease]

Gut 57(9):1246-1251, Sep 2008

Una proporción significativa de los casos de cáncer colorrectal asociados con la enfermedad inflamatoria intestinal tienen lugar antes del comienzo del seguimiento colonoscópico recomendado.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) aumenta el riesgo de aparición de cáncer colorrectal (CCR). Aunque el CCR asociado con la EII sólo constituye entre el 1% y el 2% de todos los carcinomas colorrectales, representa una causa de mortalidad importante para los pacientes con EII. Por este motivo, se recomienda que estos realicen un seguimiento colonoscópico con el fin de detectar displasias y CCR en estadios curables mediante cirugía. Actualmente, las recomendaciones de seguimiento empleadas son aquellas proporcionadas por la *American Gastroenterological Association (AGA)* y la *British Society for Gastroenterology (BSG)*. Estas recomiendan comenzar el seguimiento luego de 8 a 10 años en los casos de colitis ulcerosa extensa o enfermedad de Crohn y luego de 15 a 20 años en los casos de colitis ulcerosa distal. Sin embargo, los autores sostienen que estas recomendaciones no están basadas en datos científicos sólidos y no son adecuadas para muchos pacientes con EII. Por esta razón, los objetivos de los investigadores fueron determinar el tiempo entre el inicio de la EII y el CCR y evaluar la cantidad de pacientes con CCR antes de cumplir el período recomendado para su primera evaluación de seguimiento.

Materiales y métodos**Población de estudio y datos recolectados**

Se utilizó la base de datos PALGA, que guarda los registros patológicos de los Países Bajos, para realizar una búsqueda de todos los casos de EII y CCR diagnosticados en los centros universitarios holandeses desde 1990 hasta 2006.

Los siguientes datos fueron recolectados de las historias clínicas: tipo de EII, sexo, edad al momento del diagnóstico de la EII, fecha del diagnóstico de la EII y del CCR, fecha del comienzo de los síntomas relacionados con la EII, máxima extensión colonoscópica e histológica de enfermedad, localización y estadio tumoral, uso de ácido 5 aminosalicílico y presencia de colangitis esclerosante primaria, antecedentes de cirugía colónica y realización de colonoscopias de seguimiento.

Recomendaciones de seguimiento y análisis estadístico

Las diferencias entre las normas estadounidenses y británicas son mínimas. Las normas británicas recomiendan períodos entre colonoscopias cada vez más cortos tras cada 10 años de enfermedad, mientras que las estadounidenses recomiendan realizar una colonoscopia cada 1 a 2 años de manera fija.

Se analizó de forma separada el intervalo de tiempo entre la fecha del diagnóstico de la EII o la fecha del comienzo de los síntomas relacionados con la EII y el seguimiento. Los intervalos entre estos puntos de partida y el diagnóstico del CCR se registraron en meses. Se utilizó el *software* SPSS de Windows versión 12.0.1 para realizar el análisis estadístico.

Resultados

Pacientes, CCR e intervalos entre EII y CCR

La búsqueda arrojó un total de 166 pacientes con EII y CCR; de estos se excluyeron 17, por lo que se analizaron 149. La mayoría de los pacientes eran hombres y la edad promedio al momento del diagnóstico de CCR asociado con EII fue de 49 años. Los tipos de EII observados eran colitis ulcerosa (60%), enfermedad de Crohn (39%) y colitis indeterminada (1%). Casi tres cuartas partes de los casos de colitis ulcerosa correspondió a colitis extensas (es decir, que comprometían el colon proximal al ángulo esplénico) y un poco más de la mitad de los casos de enfermedad de Crohn comprometían más del 50% de la mucosa.

Se observó un total de 166 CCR en los 149 pacientes. El 17% de estos fueron diagnosticados por medio de colonoscopias de seguimiento, mientras que el resto se diagnosticó de manera incidental. La mayoría de los tumores comprometían el colon izquierdo (51%) y no hubo distinción entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn respecto del lado del colon afectado ($p = 0.89$). Por otra parte, casi todos los CCR se observaron sobre una mucosa que estaba o había estado inflamada. Más de la mitad de los pacientes (53%) presentaron tumores avanzados y el 18.3% de los individuos ya presentaban metástasis al momento del diagnóstico de CCR.

Con respecto al intervalo entre el diagnóstico de EII y de CCR, se observó que en el 22% de los casos el CCR apareció antes del primer examen de seguimiento a los 8 o 15 años, lo cual representa el mínimo tiempo recomendado. Sin embargo, este valor aumenta al 28% al esperar el máximo tiempo recomendado de 10 a 20 años. Si se utiliza el comienzo de síntomas en vez del diagnóstico de EII como punto de partida para determinar el tiempo de enfermedad, se observa una reducción de estos valores al 17% y 22% al esperar el mínimo y el máximo tiempo recomendados, respectivamente. En 11 casos se diagnosticó en forma simultánea EII y CCR. Al excluir estos casos del análisis, el porcentaje de CCR que ocurrió antes de comenzar el seguimiento fue del 15% y 20% para el mínimo y máximo tiempo recomendados, respectivamente. Al utilizar el comienzo de síntomas como punto de partida, estos valores se redujeron a 9% y 15%, respectivamente.

Discusión

Los autores afirman que una proporción significativa de los casos de CCR asociados con EII ocurre antes del comienzo del seguimiento colonoscópico recomendado por la AGA o la BSG. Por lo tanto, al cumplir estrictamente con estas recomendaciones, se detectarían estos casos de cáncer «precoz» en forma tardía y esto podría reducir la efectividad del seguimiento colonoscópico en la EII.

Agregan que los tiempos recomendados por la AGA o la BSG para comenzar el seguimiento colonoscópico no están basados en pruebas científicas sólidas. Las directrices de la AGA no citan ninguna publicación que indique abstenerse de realizar exámenes de seguimiento durante la primera década de la enfermedad, por lo que se supone que esta recomendación está basada en la opinión de expertos. Las normas de la BSG están fundamentadas en gran medida en un metanálisis de 19 estudios clínicos. Los autores señalan que el diseño de por lo menos 3 de esos estudios reducía en forma artificial el riesgo de CCR durante los primeros 10 años de EII. Además, afirman que en 16 de los 19 ensayos mencionados, se observó que el 19% de los CCR ocurrieron antes de los 10 años de EII, lo cual se correlaciona con los resultados del presente estudio.

Aunque un probable argumento en contra de la hipótesis de los autores es que los CCR detectados antes de los 10 años de EII podrían tratarse de casos de CCR esporádico y no


CCR asociado con EII, estos señalan que el CCR vinculado con la EII se diferencia del esporádico en que el primero ocurre en pacientes con EII concurrente y a una edad menor. Por lo tanto, ellos consideran esto poco probable, ya que no se observaron diferencias significativas entre la edad promedio de los casos de CCR «precoz» y «tardío» diagnosticados (47 frente a 49 años), y casi todos los casos de CCR «precoz» ocurrieron sobre una mucosa colónica que en algún momento estuvo inflamada.

Los autores incluyeron los 11 casos en los cuales se diagnosticó EII y CCR en forma simultánea por tres razones. En primer término, no consideraron prudente excluir la posibilidad de sufrir CCR asociado con EII antes de los 10 años de enfermedad con la información disponible. En segundo término, la presencia de colitis asintomática puede constituir un riesgo de CCR desconocido por el paciente y el médico, que resultaría en una subestimación del tiempo de enfermedad real. Por último, aunque el seguimiento inmediato no habría anticipado la detección del cáncer en los casos de CCR y EII sincrónicos, esto apoya la idea de que el comienzo del seguimiento no puede basarse de manera confiable en el tiempo de enfermedad.

Los investigadores sostienen que el comienzo de síntomas relacionados con la EII, en vez de la fecha del diagnóstico, puede proporcionar una mejor idea del tiempo expuesto a un mayor riesgo. Lamentablemente, la fecha del comienzo de los síntomas no siempre puede ser determinada. En este estudio, por ejemplo, la fecha de la clínica y del diagnóstico era la misma en un poco más que la mitad de los casos. Más aún, se observó que en aproximadamente tres cuartos de los casos, la diferencia entre estas fechas eran menores de un año. Por lo tanto, esta práctica sólo modificó el comienzo de seguimiento en un cuarto de los casos.

Actualmente, las recomendaciones acerca del comienzo de seguimiento están basadas en el tiempo y la gravedad de la enfermedad, además de la presencia o no de la colangitis esclerosante primaria. Los expertos concluyen que una parte importante de los CCR asociados con EII se detectará de forma tardía al comenzar el seguimiento luego de una cantidad fija de años de enfermedad. Sin embargo, no todos los pacientes con EII sufren de CCR y, por lo tanto, las colonoscopias anuales o bianuales pueden resultar innecesarias en muchos casos. Los autores proponen recomendaciones que separan a los enfermos de acuerdo con su riesgo de CCR. La introducción de otros factores de riesgo como el comienzo de la EII a una edad menor y los antecedentes familiares de CCR y seudopólipos podrían ayudar a identificar aquellos con un mayor riesgo de CCR asociado con EII. En la actualidad, no hay estudios pronósticos clínicos o endoscópicos con un alto valor predictivo positivo y negativo para el CCR asociado con EII. Sin embargo, la combinación de estos estudios con el análisis de los biomarcadores de neoplasia colorrectal puede proporcionar un enfoque provechoso en el futuro. Se requiere una investigación prospectiva de gran tamaño para evaluar esta posibilidad y modificar las recomendaciones de seguimiento adecuadamente.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/99674

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

3 - La Influencia de los Tratamientos Hormonales del Cáncer de Mama sobre la Calidad de Vida Relacionada con la Salud

Buijs C, De Vries E, Mourits M, Willemse P

University of Groningen, Groningen, Países Bajos

[The Influence of Endocrine Treatments for Breast Cancer on Health-Related Quality of Life]

Cancer Treatment Reviews 34(7):640-655, Nov 2008

Las distintas modalidades de tratamiento hormonal adyuvante o paliativo en las mujeres con cáncer de mama impactan de manera diferente en la calidad de vida relacionada con la salud, en función de la efectividad y de los efectos adversos.

El cáncer de mama (CM) es la principal causa de mortalidad asociada con enfermedades malignas en las mujeres, aunque este índice ha disminuido en función de las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento. Las hormonas sexuales desempeñan un papel importante en la etiología del CM, ya que en el 70% al 80% de los casos estos tumores son dependientes de los estrógenos. Además, los CM en los que se expresan receptores para estrógenos (RE) o para progesterona se asocian con una mayor respuesta a los tratamientos hormonales (TH).

Mientras que en las mujeres jóvenes la mayor parte de los estrógenos se producen en los ovarios, en las pacientes posmenopáusicas estas hormonas se originan por la conversión de los esteroides suprarrenales en tejidos periféricos como el músculo y la grasa subcutánea. Por lo tanto, el TH representa un esquema terapéutico importante para el CM en ambos grupos de mujeres. Entre las opciones se mencionan los moduladores selectivos del RE, los inhibidores de la aromataza (IA), los antagonistas del RE, los progestágenos y los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

Estos TH se vinculan con efectos agudos y crónicos que pueden afectar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la cual involucra factores físicos, emocionales, sexuales, sociales y cognitivos, además de los síntomas relacionados con la enfermedad y el tratamiento. En este trabajo, los autores se proponen la revisión de la bibliografía disponible acerca de los efectos vinculados con el TH en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con CM, tanto con fines adyuvantes como paliativos, y su influencia en la CVRS.

Métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos Medline de los estudios comparativos, prospectivos y aleatorizados publicados entre 1977 y 2006 por medio de palabras clave en inglés relacionadas con el TH del CM, con las combinaciones apropiadas para identificar los artículos de interés. Del mismo modo, se emplearon las referencias de los trabajos para detectar ensayos que no aparecieron en la búsqueda inicial.

Moduladores selectivos de los RE

El tamoxifeno es un antiestrógeno no esteroide, que se utiliza en el tratamiento adyuvante y en las formas metastásicas del CM con RE positivos, y constituye el TH de elección en las mujeres premenopáusicas. Su efecto antitumoral se atribuye a la inhibición competitiva de estos receptores, aunque puede ejercer efectos estrogénicos en función de las concentraciones hormonales y de los tejidos involucrados. En general, este fármaco es bien tolerado y entre sus principales efectos adversos (EA) se mencionan los

sofocos, la astenia y las náuseas. Entre otras reacciones menos frecuentes se citan la hemorragia genital, la sequedad vaginal, la dispareunia y la pérdida de la libido, así como un aumento en el riesgo de eventos trombóticos y del carcinoma de endometrio.

Como consecuencia de la amplia experiencia en la utilización del tamoxifeno, se dispone de numerosos datos acerca de sus EA. En diversos estudios con un gran número de pacientes no se verificaron diferencias en la CVRS entre el tamoxifeno y el placebo, pese al incremento significativo en la incidencia de fenómenos vasomotores y de secreción vaginal vinculados con el TH. En otros ensayos, como el *Study of Tamoxifen and Raloxifene* (STAR), se comparó la efectividad del tamoxifeno y el raloxifeno para reducir la incidencia de CM en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo. No se describieron diferencias significativas entre las que recibieron tamoxifeno (n = 973) o raloxifeno (n = 1 010) en relación con la prevalencia de depresión o en las condiciones de salud física y mental. Si bien las mujeres tratadas con tamoxifeno presentaban menos alteraciones en el desempeño sexual, este TH se asoció con una mayor frecuencia de síntomas vasomotores y trastornos en el control vesical.

Por otra parte, en los estudios en los cuales se investigó la toxicidad y la CVRS del tratamiento con tamoxifeno con fines adyuvantes, no se hallaron diferencias significativas entre los EA vinculados con este medicamento y con el placebo. En otro orden, en un estudio prospectivo efectuado con mujeres que recibían tamoxifeno con fines adyuvantes o paliativos (n = 482), se observó una prevalencia sustancialmente mayor de sofocos, sudoración, disminución de la libido y aumento de peso en las pacientes menores de 50 años.

En cambio, el fulvestrant es un antagonista que inhibe de modo competitivo el RE con mayor afinidad que el tamoxifeno y se asocia con la abolición de la transcripción de los genes activados por los estrógenos. El fulvestrant se aplica en mujeres posmenopáusicas con progresión de CM metastático con RE positivos pese al TH antiestrogénico, por medio de una dosis intramuscular mensual. Entre los EA más habituales se mencionan las alteraciones digestivas, los sofocos y, en menor medida, el aumento ponderal, la cefalea y el dolor articular. A diferencia del tamoxifeno, no se ha descrito un mayor riesgo de carcinoma de endometrio. En un estudio de 2004 en el cual se comparó fulvestrant con tamoxifeno, los EA fueron similares en ambos grupos, si bien el fulvestrant se relacionó con una menor tendencia a padecer alteraciones gastrointestinales (p = 0.16) y sofocos (p = 0.05). Asimismo, en la evaluación de la CVRS mediante escalas validadas no se observaron diferencias significativas entre ambos TH.

En relación con la comparación entre el fulvestrant y el anastrozol, un IA, en al menos dos estudios se verificó que ambas formas de TH se asocian con una actividad antitumoral similar y con una incidencia comparable de los EA más frecuentes (náuseas, astenia, vasodilatación y sofocos). De todos modos, los EA articulares se observaron con mayor prevalencia entre las tratadas con anastrozol (p = 0.0036), si bien no se describieron diferencias en la CVRS obtenida con ambos esquemas terapéuticos hasta el momento de la progresión del CM.

Inhibidores de la aromataza

Los expertos recuerdan que esta enzima cataliza el último paso de la biosíntesis de las hormonas sexuales, que consiste en la conversión de andrógenos en estrógenos en los tejidos periféricos. Esta forma de TH no se asocia con efectos agonistas parciales y se emplea como tratamiento de primera elección en el CM metastático, mientras que es objeto de evaluación en forma combinada con los análogos de la LHRH en mujeres premenopáusicas.

Estos medicamentos tienen un adecuado perfil de seguridad con EA leves a corto plazo, si bien se han asociado con un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas. Por otra parte, los autores señalan que se necesita un mayor seguimiento de las consecuencias a largo plazo de la disminución de los estrógenos, como las alteraciones cognitivas, vasculares y urogenitales.

En este contexto, señalan que en el estudio ATAC (n = 9 366) se evaluó el TH adyuvante con anastrozol en comparación con el tamoxifeno o la combinación de ambos fármacos en mujeres posmenopáusicas. El anastrozol se vinculó con una menor prevalencia de sofocos y fenómenos tromboticos, pese a que la incidencia de alteraciones musculoesqueléticas y de fracturas resultó más elevada. En un subanálisis (n = 1 021), las tres formas de TH se asociaron con un incremento de la CVRS durante 2 años de seguimiento.

El letrozol, otro IA, resultó más eficaz que el tamoxifeno para reducir el riesgo de recaída de las metástasis del CM de acuerdo con los datos del estudio BIG 1-98 (n = 8 013). El letrozol se asoció con una mayor prevalencia de fracturas y artralgias, si bien la proporción de eventos tromboticos, sofocos y diaforesis nocturna resultó significativamente menor. Se destaca que la incidencia de EA cardiovascular fue similar para ambos TH, aunque la cantidad de eventos graves fue superior entre las mujeres que recibieron letrozol (p < 0.001). En otros ensayos de características similares se obtuvieron resultados contradictorios acerca de los efectos del letrozol sobre los lípidos plasmáticos, por lo que requieren una investigación más profunda.

Se dispone además de artículos en los cuales se compararon los resultados de un TH de 5 años con tamoxifeno en relación con el uso de este fármaco por 24 meses y su reemplazo durante otros 3 años por un IA. Esta modificación en el TH se vinculó, en el caso del anastrozol, con una menor incidencia de recurrencia del CM y de fenómenos tromboticos, si bien se observó un mayor número de fracturas. En un protocolo de diseño similar (n = 4 742) en el cual se administró otro IA, el exemestano, se verificó en un subanálisis la ausencia de diferencia en la CVRS para ambos esquemas de TH. Asimismo, en el análisis de la CVRS de una subpoblación del estudio MA-17 (n = 3 612) en el cual se administró letrozol a quienes habían recibido previamente tamoxifeno, no se describieron diferencias en relación con el placebo en los componentes físico y mental de las escalas validadas de medición después de 36 meses.

En el caso de las pacientes con CM avanzado, estos fármacos parecen asociarse con una mayor incidencia de dolor musculoesquelético y dispareunia en comparación con el tamoxifeno, si bien la disminución de la libido es menor.

Otros tratamientos

Los progestágenos actúan de un modo análogo al de la progesterona endógena, a pesar de que no se conoce por completo su mecanismo de acción sobre el CM. Entre los EA más habituales se mencionan el aumento del apetito y el peso, el edema y la hipertensión. Tanto la respuesta terapéutica como los EA se incrementan con el aumento de la dosis. El megesterol es el progestágeno más utilizado en las pacientes con CM. En diversos estudios se comparó la administración de este medicamento con la de los IA, lo cuales, en forma global, se asociaron con una menor prevalencia de EA. Asimismo, las diferencias en la CVRS fueron pequeñas pero con una tendencia a mejores resultados con la utilización de los IA.


Por otra parte, la ooforectomía quirúrgica por laparoscopia en las mujeres premenopáusicas con CM representa un TH de baja morbilidad perioperatoria, pero es invasivo e irreversible. La ooforectomía se vincula con numerosos efectos adversos vinculados con la menopausia precoz, si bien se asocia, como contrapartida, con la reducción del riesgo de carcinoma ovárico en las pacientes con formas familiares combinadas de

cáncer. De todos modos, no se dispone de estudios en los que se comparen los resultados de la ooforectomía en relación con otros TH en términos de CVRS. En cambio, la administración de análogos de LHRH, como el goserelín, provoca una regulación negativa de la producción de la hormona endógena que constituye una «ablación no quirúrgica» de la función ovárica, que es reversible con la suspensión del TH. Los EA relacionados con la aplicación de estos medicamentos se traducen en un número ligeramente mayor de síntomas vinculados con la menopausia inducida.

Discusión y conclusiones

Los autores creen que el conocimiento actual del impacto de los TH sobre la CVRS permite a los clínicos brindar mejor información a las enfermas sobre las decisiones terapéuticas, así como evaluar la costo-eficacia de estas intervenciones. Todas las formas de TH se asocian con EA que pueden comprometer la CVRS. Los autores destacan que en líneas generales no se observaron diferencias entre el tamoxifeno y los IA en relación con la CVRS. Asimismo, destacan la importancia del empleo de escalas validadas para cuantificar correctamente la CVRS y comparar los resultados obtenidos con los correspondientes a la población sana. Sin embargo, recuerdan las variaciones y la baja sensibilidad de los cuestionarios vinculadas con la subjetividad de las respuestas, por lo cual consideran que deberían analizarse por separado los resultados de las pacientes con respuesta terapéutica de aquellas con progresión del CM.

Los expertos sostienen que, en general, los IA parecen más efectivos y seguros que el tamoxifeno, si bien se asocian con un incremento en la prevalencia de dolor y rigidez muscular, así como un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas. La utilidad de los bisfosfonatos con fines preventivos en estas pacientes es objeto de investigación. Dado que los TH se realizan por plazos prolongados, los autores concluyen que debe investigarse la necesidad de la personalización del cuidado de cada enferma en particular, en función de sus características individuales, para mantener una adecuada CVRS.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103909

4 - Uso de Anticuerpos Recombinantes Humanos Monoclonales de Tipo IgA Contra el Antígeno Carcinoembrionario para Reclutar Neutrófilos que Ataquen Células que Expresan Antígeno Carcinoembrionario

Zhao J, Kuroki M, Kuroki M y colaboradores

Fukuoka University, Fukuoka, Japón

[Recombinant Human Monoclonal IgA Antibody Against CEA to Recruit Neutrophils to CEA-Expressing Cells]

Oncology Research 17(5):217-222, 2008

Los anticuerpos recombinantes de tipo IgA contra el antígeno carcinoembrionario que inducen citotoxicidad celular por el reclutamiento de neutrófilos pueden ser útiles en la inmunoterapia basada en anticuerpos.

En los últimos años se observó que los anticuerpos (Ac) monoclonales han crecido en importancia como drogas potenciales para el tratamiento contra el cáncer. Esto se basa en los efectos de la terapia con Ac nativos que van desde el

aumento de los mecanismos efectores inmunes, tales como la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), hasta el efecto antiproliferativo y la inducción de la apoptosis por el bloqueo de la interacción receptor/ligando. Por lo tanto, para llevar a cabo dichas acciones, el Ac debe unirse a los receptores de la fracción Fc de la inmunoglobulina (Ig).

Por un lado, la CCDA depende de los monocitos/macrófagos y de las células *natural killer* (NK). Además, los autores han demostrado que existe un Ac IgG humano anti-antígeno carcinoembrionario (CEA) que parece presentar una importante CCDA contra las células tumorales que expresan dicho antígeno.

Se ha demostrado que la fracción Fc-alfa-RI es el receptor Fc de neutrófilos más potente para desencadenar la CCDA y que los Ac IgA humanos han podido provocar este tipo de respuesta contra células tumorales de linfoma y tumores sólidos.

Los autores sostienen que en el presente estudio han formulado un Ac recombinante humano de tipo IgA anti-CEA, y evaluaron su eficacia para mediar CCDA con los neutrófilos como células efectoras contra células que expresen CEA.

Materiales y métodos

Se utilizaron células de ovario de hámster chinos (COH) que expresaban CEA y células de mieloma humano que producían IgA. Además, se emplearon células de insectos y larvas de gusano de seda. Respecto de las células de insecto, se las infectó con un vector que contenía la secuencia genética para la obtención de IgA recombinante anti-CEA (gen de la cadena única Fv a partir de las regiones variables del Ac IgG monoclonal humano anti-CEA más el gen humano de la cadena pesada alfa de la IgA) y con un virus salvaje. Luego, los clones que produjeron el virus recombinante se inyectaron a las larvas de gusano de seda. Más tarde se procedió con la extracción de la hemolinfa de las larvas que contenía la fracción clonada y, por medio de distintos métodos, se obtuvo finalmente la IgA recombinante humana. Durante este proceso se logró, entonces, la clonación y amplificación de la secuencia del Ac humano.

Por otro lado, se utilizaron neutrófilos de voluntarios sanos para evaluar la respuesta citotóxica de estas células contra las células que presentaban CEA como antígeno.

Como métodos estadísticos se utilizaron la prueba t de Student de dos colas para muestras independientes o ANOVA. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Los autores comentan que el Ac humano se obtuvo a partir de la infección de las larvas de gusano de seda con el virus que contenía la secuencia genética del Ac. Luego de recolectada la hemolinfa de las larvas, se le agregó una sustancia que provocó la precipitación de la proteína (Ac) recombinante. Posteriormente se procedió al proceso de purificación y, de esta forma, se separó el Ac IgA recombinante humano.

En este trabajo, se evaluó la capacidad del Ac IgA recombinante de inducir una CCDA, para lo cual se utilizaron neutrófilos contra células que expresaban CEA. Con el objetivo de potenciar esta respuesta, los autores trataron los neutrófilos con interferón gamma, que se sabe aumenta la expresión del receptor del Ac IgA en esta estirpe celular. Se observó que, ante la presencia de la IgA recombinante humana, los neutrófilos activados ejercieron una respuesta citotóxica contra las células COH que expresaban CEA; por lo tanto, se asume que los neutrófilos mataron a dichas células ya que reconocieron la porción Fc del Ac recombinante que se había unido previamente a las células que expresaban el antígeno.

Discusión y conclusiones

Comentan los autores que los experimentos realizados permitieron demostrar que el Ac IgA recombinante puede usarse como mediador de la respuesta CCDA llevada a cabo por neutrófilos contra las células que expresaban CEA en su superficie.

Respecto de la terapéutica del cáncer, los Ac humanos son superiores a los obtenidos de ratón y otros, ya que tienen baja inmunogenicidad y una buena capacidad de unirse a las células efectoras humanas.

Sostienen que los mecanismos mediados por el receptor de la fracción Fc parecen desempeñar un papel importante en la eficacia *in vivo* de la CCDA y que los neutrófilos han ganado importancia como células efectoras de dicha respuesta en el tratamiento del cáncer.

A modo de conclusión, destacan que en este estudio se demostró que la utilización del Ac IgA recombinante humano medió una respuesta de CCDA llevada a cabo por neutrófilos, contra células COH que expresaban CEA en su superficie y pueden ser útiles en la inmunoterapia basada en anticuerpos para los tumores que expresan estos antígenos. No obstante, reconocen que deben realizarse más estudios para evaluar los efectos de la CCDA *in vivo*.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/102350

5 - Estudio de Fase II de la Terapia de Primera Línea del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas No Escamoso con Pemetrexed, Carboplatino y Bevacizumab con Mantenimiento con Pemetrexed y Bevacizumab

Patel J, Hensing T, Bonomi P y colaboradores

Northwestern University; Rush University Medical Center, Chicago, EE.UU.

[Phase II Study of Pemetrexed and Carboplatin Plus Bevacizumab with Maintenance Pemetrexed and Bevacizumab as First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer]

Journal of Clinical Oncology 27(20):3284-3289, Jul 2009

La quimioterapia combinada con carboplatino, pemetrexed y bevacizumab se asocia con una supervivencia relativamente prolongada y un adecuado perfil de toxicidad.

De acuerdo con los resultados de algunos metanálisis, el agregado de quimioterapia paliativa al tratamiento de sostén se asocia con un incremento de la supervivencia en los sujetos con formas avanzadas de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Entre los nuevos fármacos utilizados se destaca el pemetrexed, debido a su adecuada actividad y tolerabilidad en el contexto de diferentes neoplasias. Este medicamento es un antimetabolito que inhibe principalmente la timidilato sintasa, pero presenta también efectos sobre la dihidrofolato reductasa y la glicinamida-ribonucleótido formiltransferasa, por lo cual impide la síntesis de purinas y pirimidinas.

El pemetrexed se aprobó inicialmente como tratamiento de segunda línea del CPCNP, con una eficacia comparable a la del docetaxel, pero con menor toxicidad. Por otra parte, en el análisis provisional de un estudio de fase III, el tratamiento combinado con carboplatino y pemetrexed se asoció con una mediana de supervivencia global (SG) comparable a la de la

quimioterapia de primera elección con carboplatino y gemcitabina. Asimismo, los sujetos tratados con pemetrexed presentaron menores índices de toxicidad medular y de necesidad de transfusiones de sangre y plaquetas. Además, en función de los resultados de otro ensayo de fase III, se ha aprobado la combinación de pemetrexed y cisplatino para el tratamiento inicial de las formas localmente avanzadas o metastásicas de los CPCNP no escamosos.

Los autores recuerdan que uno de los mecanismos vinculados con una mayor supervivencia en los enfermos con CPCNP consiste en la alteración de diversas vías moleculares. Así, la angiogénesis resulta fundamental para el crecimiento y la diseminación tumoral y la excesiva expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se relaciona con peor pronóstico en los sujetos con CPCNP. De acuerdo con los resultados de estudios preclínicos y clínicos, el bevacizumab (BEV) actúa en esta vía metabólica, con inhibición de la angiogénesis tumoral e incremento significativo de la SG, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta global en estos enfermos.

Dado que en la actualidad no se dispone de datos acerca de la asociación de BEV y pemetrexed como quimioterapia inicial en individuos con CPCNP en estadio avanzado, los expertos se propusieron la realización de un ensayo de fase II para evaluar la seguridad y eficacia de este esquema terapéutico.

Pacientes y métodos

Participaron adultos con diagnóstico reciente de CPCNP en estadio IIIB o IV, o bien con formas recurrentes de la enfermedad sin tratamiento. Se incluyeron aquellos sujetos con una puntuación ECOG de 0 o 1, así como con función renal, hematológica y hepática conservadas. Se consideraron criterios de exclusión: la histología con predominio de células escamosas, enfermos cuyo tumor primario comprometía grandes vasos o se asociara con cavitaciones, embarazo, lactancia, alteraciones de la coagulación, uso habitual de aspirina u otros antiinflamatorios con efecto antiagregante plaquetario, radioterapia o cirugía mayor recientes.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico de fase II en el cual se indicó como tratamiento inicial de estos pacientes la asociación de pemetrexed, carboplatino y BEV, sucedida de un período de mantenimiento en el cual se administró pemetrexed y BEV. Se emplearon como medicamentos concomitantes ácido fólico, vitamina B12 y dexametasona. Se intentaron completar 6 ciclos del esquema de 3 medicamentos, separados por períodos de 21 días, limitados en caso de aparición de progresión o de intolerancia a los fármacos. Una vez concluida esta etapa, se inició una fase de mantenimiento que consistió en la administración de pemetrexed y BEV cada 3 semanas. Se permitió la modificación de la dosis de los medicamentos ante la aparición de plaquetopenia y neutropenia.

Se definió como criterio principal de valoración la SLP. Entre los criterios secundarios se hace mención a la SG, la tasa de respuesta y la toxicidad. Se aplicaron modelos de Kaplan-Meier para la valoración de la supervivencia.

Resultados

En el análisis final se incluyeron 50 participantes procedentes de 4 centros de salud de Chicago. La mediana de edad de los enfermos fue de 63.5 años, con un 56% de mujeres. La prevalencia de adenocarcinomas en la población estudiada alcanzó el 94%. Por otra parte, los autores señalan que el 82% de los casos correspondían a tumores en estadio IV.

En relación con el tratamiento, afirman que se administró una mediana de 7 ciclos, mientras que el 60% de los participantes (n = 30) completaron más de 6 ciclos. Fue necesaria la reducción de dosis como consecuencia de toxicidad hematológica en 3 enfermos. Por otra parte, 4 individuos continuaban con tratamiento de mantenimiento

después de la finalización del protocolo. Los pacientes restantes interrumpieron esa fase de la terapia como consecuencia de progresión de la enfermedad (n = 16), toxicidad (n = 4), decisión personal (n = 4), fallecimiento (n = 1) u otras causas (n = 1). Durante la realización del estudio se corroboraron 3 muertes, 2 de las cuales se debieron a progresión de la enfermedad, mientras que la restante fue provocada por una neumonía probablemente relacionada con el tratamiento.

En otro orden, los expertos aseguran que la tasa global de efectos adversos graves resultó baja, tanto en relación con las reacciones hematológicas como con las de otro tipo. Se destaca que la prevalencia de formas graves de anemia, plaquetopenia y neutropenia alcanzó el 6%, 6% y 4%, respectivamente. Asimismo, entre los efectos adversos no hematológicos de grado 3 o 4 se destacan la fatiga (8%), la trombosis venosa (6%), las infecciones (10%) y la diverticulitis (8%). A raíz de esta complicación digestiva se llevó a cabo una modificación en el protocolo original para excluir a los sujetos con enfermedad diverticular, sin que se observaran posteriormente nuevos episodios.

En coincidencia, recuerdan que la frecuencia de efectos adversos durante la fase de mantenimiento también fue mínima. De todos modos, destacan que no se describieron casos de hemorragia o hipertensión arterial de grados 3 o 4.

Los investigadores señalan que fue posible evaluar la eficacia en 49 de los participantes. De esta manera, la tasa de respuesta global alcanzó el 55%, constituida tanto por respuestas completas (2%) como parciales (53%). Se destaca que en otro 33% de la población de estudio se confirmó la estabilización de la enfermedad. En función de estos datos, para una mediana de seguimiento de 13 meses, la SLP y la SG se calcularon en 7.8 meses y 14.1 meses, respectivamente, mientras que las tasas correspondientes a los 12 meses se estimaron en 34% y 61%, en orden respectivo.

Discusión

De acuerdo con los resultados de este estudio multicéntrico de fase II, el tratamiento combinado con pemetrexed, BEV y carboplatino, sucedido del mantenimiento con pemetrexed y BEV, se asoció con actividad antitumoral en pacientes con formas avanzadas de CPCNP sin terapia previa. En este contexto, destacan que la mediana de la SLP fue de 7.8 meses, con un intervalo de confianza del 95% que excedía la presunción previa de una SLP de 4.2 meses. Del mismo modo, resaltan que la SG alcanzó los 14.1 meses y que el 36% de los participantes permanecían con vida después de una mediana de 13 meses de seguimiento. Por otra parte, reiteran que la mayoría de los efectos adversos tuvieron lugar durante los primeros 6 ciclos del tratamiento. Así, recuerdan que no se ha definido el número óptimo de ciclos de quimioterapia en el CPCNP avanzado, ya que en diferentes publicaciones se ha demostrado que la prolongación del tratamiento puede vincularse con un incremento en la SLP sin un aumento acompañante de la SG. En consecuencia, se recomienda en general la administración de 4 a 6 ciclos de un esquema de tratamiento con la inclusión de un derivado del platino. Los expertos agregan que la utilización de la terapia de mantenimiento representa una alternativa promisoriosa para disminuir la progresión de la enfermedad después del tratamiento inicial.

En otro orden, comentan que en otros estudios previos se demostró que los esquemas de quimioterapia con pemetrexed no son inferiores al tratamiento convencional del CPCNP. Este medicamento se asocia con mejores índices de SLP y SG, con una incidencia de efectos adversos comparables a los del placebo, si bien la tasa de anemias graves vinculadas con el pemetrexed puede alcanzar el 4.5%. Por otra parte, el BEV se emplea para el tratamiento de

mantenimiento de los CPCNP no escamosos, aunque su asociación con la quimioterapia convencional parece agregar mayores ventajas terapéuticas.

En consecuencia, los expertos manifiestan que, a pesar del limitado número de pacientes y la elevada proporción de mujeres participantes, los elevados niveles de SLP y de respuesta global parecen superiores a los descritos en otros estudios que evaluaron los tratamientos de primera línea para el CPCNP avanzado. Asimismo, mencionan que esta terapia se asoció con un apropiado perfil de seguridad, sin un incremento de la incidencia de efectos adversos durante la etapa de mantenimiento. Destacan en particular la ausencia de casos de neutropenia febril, en comparación con los índices de reacciones adversas hematológicas graves señalados en otras publicaciones previas, como el estudio E4599. De todos modos, reconocen una incidencia no esperada de casos de diverticulitis de grado 3 o 4, que atribuyen a la aparición de constipación como agente causal. Por lo tanto, proponen un control exhaustivo de la enfermedad diverticular en este grupo de pacientes.

Conclusiones

Los autores afirman que, en virtud de su elevada eficacia y su baja toxicidad, el tratamiento combinado con carboplatino, BEV y pemetrexed parece ser una opción ideal para futuras líneas de investigación en los sujetos con formas avanzadas de CPCNP no escamoso. En este sentido, concluyen que la información obtenida en este estudio puede ser de utilidad para un planeado ensayo aleatorizado en el cual se comparará este triple esquema con el tratamiento convencional con paclitaxel, carboplatino y BEV en esta población.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/107713

6 - Metástasis Axilares en Pacientes con Cáncer de Mama con Ganglio Centinela Negativo: Seguimiento de 3 548 Casos

Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S y colaboradores

European Institute of Oncology, Milán, Italia

[Axillary Metastases in Breast Cancer Patients with Negative Sentinel Nodes: A Follow-Up of 3548 Cases]

European Journal of Cancer 45(8):1381-1388, May 2009

Evitar el vaciamiento axilar en las pacientes con cáncer de mama con biopsias de ganglio centinela negativas se relaciona con mejor calidad de vida, baja tasa de aparición de metástasis y alta tasa de supervivencia global.

Se considera que en los casos de cáncer de mama (CM), la biopsia del ganglio centinela (GC) predice el estado de los ganglios axilares, con las ventajas de mejorar la calidad de vida, una internación más breve y otorgar un tratamiento más adecuado para la paciente. El estudio del *European Institute of Oncology* (EIO) demostró que la supervivencia global a los 8 años mejoraba, aunque sin alcanzar valores estadísticamente significativos, en las pacientes sometidas a este procedimiento respecto de las sometidas directamente al vaciamiento axilar.

Existe una cantidad limitada de casos en que la biopsia del GC no detecta adecuadamente el compromiso de los ganglios axilares. De acuerdo con los autores, el 4% a 6% de

los casos con GC negativos pueden tener compromiso de los ganglios restantes a nivel axilar. Esto implica que estos casos deben tener un seguimiento estricto con exámenes clínicos y ecográficos axilares periódicos.

Los principales riesgos relacionados con un resultado falso negativo de la biopsia del GC son la posible persistencia de células cancerosas en los ganglios axilares, que pueden evolucionar a metástasis (MTS) difíciles de tratar en el futuro; y, en segundo lugar, la subestimación del estadio del CM, lo que afecta el tratamiento específico a utilizar y, por ende, el pronóstico.

Los autores del presente trabajo controlaron a 3 548 pacientes derivadas al EIO para la realización de una biopsia de GC cuyo resultado fue negativo, no sometiéndose por lo tanto a un vaciamiento axilar.

Pacientes y métodos

Entre 1996 y 2004, 5 622 pacientes con CM invasivo y examen axilar negativo fueron derivadas al EIO para una biopsia de GC; en 3 548 casos la biopsia resultó negativa, y éstas integraron la población de este trabajo. Su edad varió entre 21 y 86 años (promedio de 55 años) y el tamaño promedio del carcinoma primario fue de 1.4 cm, sin diferencias en los 8 años de seguimiento. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal (2 700 pacientes; 76.1%); se observaron carcinomas lobulares en 362 casos (10.2%), ductales y lobulares mixtos en 11 (3.2%) y otros tipos en 373 pacientes (10.5%), principalmente tipos bien diferenciados (cribiformes, tubulares, mucinosos y papilares).

La tarde previa al procedimiento quirúrgico se realizó la marcación con ⁹⁹Tc a través de la inyección subdérmica de partículas marcadas en el área suprayacente al tumor o en su adyacencia si éste era muy profundo. En caso de haberse obtenido una biopsia anterior, se utilizaron las imágenes y los datos de ese procedimiento. Treinta minutos luego de la inyección se obtuvieron las imágenes del centellograma mamario y axilar; si no se identificaba el GC, se repetía a las 3 horas; raramente se requirió una segunda inyección del trazador. El procedimiento quirúrgico se hizo a partir de una incisión de 1.5 a 2 cm para la exploración mediante una sonda. Generalmente el GC se localizó en el margen lateral del pectoral menor. El tiempo promedio de la cirugía fue de 12 minutos (entre 6 y 13) y el tiempo promedio para el informe patológico, de 35 minutos (entre 12 y 65). En 1 916 pacientes se detectó y reseccó 1 GC; en 1 039, 2 GC; en 380, 3 GC; y en 213, más de 3.

En la mayoría de las pacientes, 3 319 (93.5%), el CM se trató mediante resección amplia o cuadrantectomía seguida de radioterapia externa de la mama y dos campos tangenciales. No se realizó radioterapia axilar, ni posquirúrgica de la pared torácica en los casos de mastectomía radical. Las terapias adyuvantes se aplicaron de acuerdo con los protocolos del EIO.

En los primeros 73 casos de la serie estudiada se analizaron por congelación 2 a 4 secciones del GC y el resto en forma diferida; en 114 casos se realizó la biopsia del GC algunos días antes de la cirugía definitiva; en la mayoría, 3 361 pacientes, se implementó una nueva metodología consistente en el examen completo del GC durante el acto quirúrgico. La técnica comprendía el análisis de 60 secciones (30 pares) a intervalos de 50 µm (en caso de sobrar tejido, se continuaba el examen cada 100 µm hasta finalizar); un sector del par se teñía con hematoxilina-eosina y, en caso de resultados dudosos, la otra sección se analizaba con anticuerpos monoclonales anti-citoqueratina.

Los controles posteriores se hacían cada 6 meses, con especial atención a la palpación axilar y la realización de ecografía, de considerarse necesario. El período de seguimiento fue, en promedio, de 48 meses y se acumuló un total de 14 495 personas/año en riesgo.

El criterio principal de valoración fue el riesgo de aparición de MTS axilares durante el seguimiento (desde el momento de la cirugía hasta la detección de recaída local, recurrencia tumoral ipsilateral o contralateral, MTS a distancia, o segundo tumor primario). En segundo lugar, se evaluó la supervivencia global (SG) desde la cirugía hasta la muerte por cualquier causa o hasta el último contacto.

Se realizaron análisis univariados y multivariados para evaluar la influencia en el pronóstico de diversos factores como edad, tamaño, multifocalidad o multicentricidad, grado, índice de proliferación y presencia de receptores hormonales e invasión vascular tumorales y tratamiento realizado.

Resultados

Hubo una baja tasa de morbilidad local relacionada con el procedimiento de la biopsia del GC (algún hematoma de extensión limitada, o algún caso de anestesia en la cara interna del brazo ipsilateral por lesión del nervio intercostal).

Se registraron 316 eventos desfavorables a lo largo de los 48 meses de seguimiento (incidencia acumulada de 5 años de 10.1% [intervalo de confianza 95% (IC) 8.9-11.3%]). Hubo 31 casos de MTS axilares aparecidas entre los 2 y 86 meses desde la cirugía (media de 29 meses). En todos los casos se reseccó un promedio de 25 ganglios axilares. Al revisar estos 31 casos, se vio que en los centellogramas se identificó sólo 1 ganglio en 15 casos, 2 ganglios en 11 casos, 3 en 5, y 5 en 4. Todos los ganglios detectados fueron reseccados.

En el caso de los 15 pacientes (48.4%) con un solo ganglio detectado, el tiempo promedio transcurrido entre la cirugía y la aparición de las MTS fue de 38 meses; en los 11 con 2 ganglios, fue de 29 meses; en los 5 sujetos restantes, de 15 meses. Con respecto al compromiso ganglionar, en 18 casos, éste era limitado, con 1 a 3 ganglios con MTS y en 13, con 4 o más. En cuanto a la histología del CM primario, en 29 pacientes fue carcinoma ductal; en 1, ductal y lobular mixto, y en el restante, carcinoma lobular. El tamaño promedio del tumor fue de 1.5 cm de diámetro, y en 8 casos de más de 2 cm. Doce casos se clasificaron como de grado G3, 14, de G2, y 5, de G1. El índice de proliferación (medido por medio de la prueba de Ki67) fue menor del 20% en 7 casos; entre 21% y 40% en 19; y mayor del 40% en 5. En 24 casos los tumores eran positivos para receptores de estrógenos y en 7, negativos. En 2 casos, había invasión vascular peritumoral extensa; en 5, invasión focal, y en 24, no se vio invasión. Luego de la cirugía principal se aplicó tratamiento endocrino adyuvante en 19 pacientes, quimioterapia en 8, ambos tratamientos en 2, y en 2 casos no se indicó adyuvancia.

Al comparar la totalidad de 3 548 participantes con los 31 casos en los que aparecieron MTS axilares, el análisis univariado mostró que éstas tenían relación con la focalidad o multicentricidad, el grado tumoral, la fracción proliferativa y la invasión peritumoral. En el análisis multivariado, los factores identificados como predictores independientes de las MTS fueron los mismos, a excepción del grado tumoral.

Luego de la resección de los ganglios axilares en los 31 casos de MTS, durante su seguimiento, 5 presentaron MTS a distancia, y 4 fallecieron entre el primer y el cuarto año posterior a la resección. Estos últimos tenían 3, 4, 7 y 14 ganglios positivos al momento de la resección. Esas muertes representan el 0.11% de las 3 548 pacientes evaluadas y sólo una minoría de las fallecidas por la enfermedad. La incidencia acumulada de MTS axilares a los 5 años fue de 1%, significativamente menor de lo esperado por los autores; durante 14 495 pacientes/año de seguimiento, aparecieron en 31 mujeres frente a los 72 casos esperados ($p < 0.01$).

En cuanto a los eventos desfavorables, hubo 76 recurrencias locales o segundas neoplasias en la mama ipsilateral (todas tratadas con cirugía) y 34 casos de CM en la mama contralateral. Aparecieron MTS a distancia en 91 mujeres (2.5%) y 66 presentaron tumores primarios en otros órganos.

Se registraron 82 muertes, 43 por CM metastático, 16 por cáncer en otras localizaciones, 15 por otras causas y 8 por causas desconocidas. La SG a los 5 años fue del 97.6% (IC 95% 97-98.2). En el análisis multivariado, la edad de 70 o más, los tumores de más de 2 cm, el alto grado (G3) y la invasión vascular se asociaron con una supervivencia menor, a diferencia de lo observado con el tratamiento endocrino.

Discusión

De acuerdo con los autores, este trabajo con 3 548 pacientes con biopsia negativa del GC tratadas con cirugía y radioterapia sin vaciamiento axilar mostró excelentes resultados respecto del control de la enfermedad y de la SG; y la baja tasa de MTS axilares (6.28/1 000 pacientes/año) sugeriría el beneficio de la conservación del tejido ganglionar sano. Un hecho llamativo fue la baja frecuencia de MTS axilares manifiestas (31 casos, 2.13/1 000 pacientes/año) frente a la esperada (72 casos, 5/1 000 pacientes/año o 6% en un período de 12 años). Las posibles explicaciones son que las participantes de este trabajo presentaban tumores tempranos (tamaño promedio de 1.4 cm), en los que el compromiso axilar oculto sería mínimo y la aparición de MTS tardaría más tiempo en manifestarse; por otro lado, el tratamiento coadyuvante pudo retrasar la expresión clínica de las MTS; además, la esterilización axilar producto de la radioterapia, si bien la técnica usada implica una exposición mínima del tejido axilar, y por último, no puede descartarse que algunas MTS ocultas nunca se hicieran manifiestas. Esta hipótesis surge de un estudio de 435 pacientes con neoplasias de mama de menos de 1.2 cm tratadas quirúrgicamente sin vaciamiento axilar, que señaló una tasa de 3 MTS manifiestas a los 10 años de seguimiento, mucho menor de la esperada.

La pregunta planteada por los autores de este trabajo es si la aparición de estas MTS luego de biopsias negativas de GC pone en duda el valor del procedimiento. De acuerdo con los hallazgos presentados, las pacientes sometidas a la resección de ganglios axilares sólo ante un resultado positivo del GC mostraron una supervivencia mayor que aquellas en que se realizó la resección de manera no selectiva. La tasa de aparición de MTS axilares con biopsia negativa de GC es baja (31/3 548 casos, 2.13/1 000 pacientes/año) y la SG (97.6%) muy elevada. Esto disipa la preocupación de que la biopsia de GC pueda empeorar el pronóstico del CM, por la posibilidad de dejar MTS ocultas que den lugar a MTS a distancia y a recurrencias axilares de difícil tratamiento. Se señalan como ventajas de este procedimiento la mejor calidad de vida postratamiento por ausencia de linfedema de miembro superior y la reducción de costos por la internación más breve. Los autores subrayan que la implementación de la biopsia de GC como procedimiento habitual requiere capacidad y entrenamiento suficientes del equipo quirúrgico, de la sección de diagnóstico por imágenes, medicina nuclear y anatomía patológica. Finalmente destacan la importancia de un seguimiento estricto con examen clínico y ecográfico para detectar precozmente la aparición de compromiso axilar.

Con estas consideraciones, se recomienda la implementación masiva del procedimiento de la biopsia del GC en los centros que realizan tratamientos quirúrgicos de CM.

7 - Tratamiento del Cáncer Pancreático Avanzado: de la Gemcitabina como Agente Único a la Terapia Combinada y Dirigida

Rivera F, López-Tarruella S, Vega-Villegas M, Salcedo M

Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, España

[Treatment of Advanced Pancreatic Cancer: From Gemcitabine Single Agent to Combinations and Targeted Therapy]

Cancer Treatment Reviews 35(4):335-339, Jun 2009

A pesar de los avances observados en términos de supervivencia con las terapias combinadas (gemcitabina-erlotinib, gemcitabina-capecitabina), el pronóstico del adenocarcinoma pancreático avanzado es todavía malo en la actualidad.

El adenocarcinoma de páncreas fue la quinta causa de muerte por cáncer en la Unión Europea durante 2006, con 59 000 decesos informados. La supervivencia global (SG) de esa neoplasia sigue en valores inferiores al 5% a largo plazo.

Los autores explican que bajo la denominación de adenocarcinoma de páncreas avanzado (ACPA) incluyen los casos irresecables al ser diagnosticados, ya sea por ser localmente avanzados o por presentar metástasis, y también a los pacientes con recurrencias locales o sistémicas después de la resección. Estiman que en el momento del diagnóstico, un 40% de los casos está localmente avanzado y un 45% tiene metástasis. La SG de los primeros es de 5 a 7 meses, y la de los últimos, de 3 a 6 meses. El 75% de los pacientes sometidos a resección (11% del total), sufrirán una recurrencia, con una SG de 3 a 5 meses. Así, 96% de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas está comprendido en la denominación de «cáncer avanzado».

Gemcitabina

En un metanálisis reciente que incluyó 7 estudios con 432 pacientes, la gemcitabina resultó superior al mejor tratamiento de sostén en términos de SG.

La monoterapia con gemcitabina en infusión durante 30 minutos ha sido el tratamiento estándar para el ACPA por más de una década, desde que Burris y col. presentaron los resultados de su estudio de fase III. En él, 126 pacientes con ACPA fueron aleatorizados para recibir gemcitabina o 5-fluorouracilo. Los enfermos del primer grupo tuvieron una mejoría clínica significativa y una mayor SG (5.6 vs. 4.4 meses). Sin embargo, los resultados de la gemcitabina como monoterapia son extremadamente magros: en términos generales, se obtienen tasas de respuesta del 5% al 10%, con un tiempo de progresión tumoral de 2.2 a 3.8 meses y una SG de 5 a 6.7 meses.

Ensayos clínicos de fase III con resultados negativos

Con el propósito de mejorar los resultados de la gemcitabina como monoterapia fueron llevados a cabo varios estudios de fase III. Se evaluaron distintas combinaciones de drogas, agregando a la gemcitabina: 5-fluorouracilo en bolo o 5-fluorouracilo más leucovorina, capecitabina, cisplatino, oxaliplatino, marimastat, exatecán, CPT-11, pemetrexed, bevacizumab o cetuximab. El objetivo principal de estos estudios fue la SG y no se observaron beneficios con la terapia combinada.

En el ensayo AVITA, que incluyó 607 pacientes, se comparó la asociación de gemcitabina, erlotinib y placebo con la de gemcitabina, erlotinib y bevacizumab. Aunque hubo una mejoría significativa en términos de supervivencia libre de progresión entre quienes recibieron bevacizumab (4.6 meses vs. 3.6 meses para los que recibieron placebo) no se observaron diferencias significativas en términos de SG.

Ensayos clínicos de fase III con resultados positivos

En un trabajo realizado en Canadá, 569 pacientes con ACPA fueron asignados al azar para recibir gemcitabina más erlotinib o gemcitabina más placebo. La gemcitabina fue administrada en infusión durante 30 minutos. La dosis del erlotinib fue de 100 mg/día en la mayoría de los casos seleccionados al azar para recibirlo. Un subgrupo de 48 pacientes fue aleatorizado para recibir una dosis de 150 mg/día de dicho fármaco. Los pacientes tratados con erlotinib tuvieron una SG de 6.4 meses y una supervivencia al año de 23.8%, en comparación con 6 meses y 19.4% para los mismos parámetros observados en quienes recibieron placebo. Estas diferencias resultaron significativas ($p = 0.028$, HR = 0.82).

Los autores señalan que el beneficio en términos de supervivencia en los que recibieron erlotinib fue más notorio en los pacientes con metástasis en comparación con los casos localmente avanzados y que fue independiente del estado funcional de los enfermos según los criterios ECOG. Los pacientes que recibieron erlotinib tuvieron mayor toxicidad dermatológica y diarrea que los que recibieron placebo.

En virtud de estos resultados, la FDA aprobó en 2006 la combinación de gemcitabina y erlotinib para los pacientes con ACPA. Posteriormente, en 2007, la EMEA la aprobó para los casos con metástasis (estadio IV).

El estudio GEMCAP, cuyos resultados fueron comunicados en 2005, incluyó 508 casos con ACPA (71% de ellos con metástasis y 19% con ECOG-2) que fueron aleatorizados para recibir gemcitabina más placebo o gemcitabina más capecitabina. En los pacientes que recibieron la terapia combinada se observó una significativa mejoría en la supervivencia (SG 7.4 meses vs. 6 meses; supervivencia al año 26% vs. 19%, HR = 0.8, $p = 0.026$) la cual fue más notable en los pacientes con metástasis.

La toxicidad fue similar en ambos grupos, aunque los pacientes que recibieron capecitabina tuvieron más trombopenia, neutropenia y síndrome mano-pie.

Los autores hacen notar que en otro estudio de 319 pacientes con ACPA, publicado por Herrman y col. en el que se compararon las mismas drogas, aunque se administró la capecitabina en una dosis menor, los resultados en términos de supervivencia no favorecieron a la terapia combinada.

En un metanálisis se demostró que el agregado de capecitabina a la gemcitabina mejora la supervivencia en los pacientes con buen estado funcional (ECOG 0-1), por lo que la terapia combinada sería una elección razonable para ese subgrupo de pacientes.

La perspectiva de los metanálisis

Hasta el momento se publicaron 5 metanálisis que compararon la efectividad de la monoterapia con gemcitabina con su combinación con otras drogas para el tratamiento del ACPA. En cuatro de ellos se halló una diferencia modesta pero significativa en términos de SG a favor de las terapias combinadas.

El metanálisis de Heinemann y col. incluyó 15 trabajos con 4 465 pacientes. Las terapias combinadas obtuvieron una mejoría significativa de la SG (HR = 0.91, $p = 0.004$). Los autores hacen notar que los mejores resultados se observaron en los tres estudios en los que la droga agregada fue la capecitabina. Asimismo, el beneficio hallado sobre la SG fue significativo en los pacientes con ECOG 0-1, mientras que la combinación no resultó superior a la gemcitabina como monoterapia en los pacientes con mal estado funcional.

El metanálisis de Sultana y col., que incluyó 19 trabajos con 4 697 pacientes, obtuvo resultados similares. Las terapias combinadas fueron más efectivas, especialmente aquellas en las que se agregó capecitabina o sales de platino.

Gemcitabina con tasa de infusión a dosis fija

La gemcitabina debe ser fosforilada en el interior celular para transformarse en sus metabolitos activos. La enzima a cargo de esa función se satura cuando la droga se administra como una infusión durante 30 minutos, como se indica habitualmente. Los estudios farmacocinéticos mostraron que una tasa de infusión de 10 mg/m²/hora es la adecuada para optimizar la fosforilación intracelular de la gemcitabina.

En un estudio aleatorizado en fase II que incluyó 92 pacientes con ACPA, el grupo que recibió una tasa de infusión en dosis fija de 1 500 mg/m² durante 150 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas obtuvo mejores resultados que los tratados en forma estándar con 2 200 mg/m² en 30 minutos los mismos días. Sin embargo, advierten los expertos, los pacientes del primer grupo tuvieron mayor toxicidad hematológica, por lo que esta forma de administración no es recomendada en la práctica clínica.

El oxaliplatino

En los metanálisis de Heinemann y Sultana quedó demostrado que una sal de platino asociada con la gemcitabina resulta en un incremento de la supervivencia, especialmente en los casos con buen estado funcional. No obstante, aclaran los autores, la mayoría de esos casos provienen de estudios de fase III en los que se comparó la gemcitabina administrada en forma estándar con una combinación de oxaliplatino y gemcitabina en infusión a dosis fija, por lo que no resulta claro a qué atribuir el resultado favorable.

En relación con el uso del oxaliplatino como droga de segunda línea, ante los fracasos con la gemcitabina, existen trabajos de fase II que muestran que ésta puede ser beneficiosa tanto en combinación con capecitabina como con 5-fluorouracilo-ácido folínico.

En el estudio Conko-003 (fase III) que comparó oxaliplatino-5-fluorouracilo-ácido folínico con el mejor tratamiento de sostén, se observó un incremento significativo de la supervivencia con el primer esquema (4 meses vs. 2.5 meses, $p = 0.008$). En una segunda parte del mismo estudio, la primera terapia combinada resultó significativamente superior a la de 5-fluorouracilo-ácido folínico en términos de SG y de tiempo libre de progresión.

Factores predictores de eficacia

En un estudio retrospectivo, se analizó la mutación k-ras en 117 pacientes, la cual fue verificada en el 79% de ellos. En ese trabajo, que comparó la efectividad de la gemcitabina con la de gemcitabina más erlotinib, la terapia combinada resultó superior en los pacientes sin la mutación.

En relación con el receptor del factor de crecimiento epidérmico, 47% de los 107 casos analizados en el mismo estudio tuvieron ese factor positivo. Sólo los casos sin ese factor se beneficiaron con el agregado de erlotinib.

Tendencias futuras

Existen datos preclínicos que sugieren una sinergia entre el erlotinib y la capecitabina que provienen de un estudio de fase II realizado en 30 pacientes como tratamiento de segunda línea. Se observó una tasa de respuesta del 10%, la estabilidad de la enfermedad en el 57% de los casos y una supervivencia promedio de 6.5 meses.

Los autores opinan que esos resultados orientan hacia la evaluación de la combinación gemcitabina-erlotinib-capecitabina como tratamiento de primera línea. De hecho, un grupo francés lo está llevando a cabo actualmente en un estudio de fase I-II.

Se están ensayando también nuevas drogas dirigidas. Hay datos preliminares con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, otros agentes antiangiogénicos, etc. La identificación de factores predictores sería crucial para el desarrollo de esos nuevos agentes.

Conclusiones

A pesar de los avances observados en términos de supervivencia con las terapias combinadas (gemcitabina-erlotinib; gemcitabina-capecitabina), el pronóstico del ACPA es todavía malo en la actualidad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/107677

8 - Comparación de Supervivencia Libre de Toxicidad entre la Combinación de Cisplatino más Pemetrexed y Cisplatino más Gemcitabina en Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Avanzado sin Antecedentes de Quimioterapia: Análisis de Riesgo-Beneficio de un Estudio de Fase II

Scagliotti G, Park K, Peterson P y colaboradores

University of Torino, Turín, Italia; Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur; Eli Lilly and Company, Indianapolis, EE.UU.

[Survival without Toxicity for Cisplatin plus Pemetrexed versus Cisplatin plus Gemcitabine in Chemonaïve Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Risk-Benefit Analysis of a Large Phase III Study]

European Journal of Cancer 45(13):2298-2303, 2009

En este estudio se compara la supervivencia libre de toxicidad de dos esquemas de primera línea para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

El tratamiento de elección para los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado es la combinación de compuestos derivados del platino con otras drogas, como pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, irinotecán y los taxanos. En un estudio de fase III en que se compararon diferentes combinaciones de estos agentes quimioterapéuticos se observó que si bien su eficacia era similar, existían diferencias en cuanto a la toxicidad de los diversos esquemas. Por lo tanto, la toxicidad se torna un elemento relevante al momento de decidir el tratamiento.

En un estudio de fase III en que se comparó la eficacia de la combinación de pemetrexed con cisplatino con la de la asociación de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPCNP en estadio III-B y IV que no habían recibido quimioterapia con anterioridad, se observó que la eficacia de ambos esquemas era similar pero que el primero se asociaba con menor toxicidad. Además se observó un aumento significativo de la supervivencia en pacientes con tumores de células no escamosas con el esquema cisplatino y pemetrexed –mediana de supervivencia 11.1 meses contra 10.1 meses, *hazard ratio* (HR) 0.84 (IC 95% 0.74-0.96)– respecto del otro esquema, mientras que en los pacientes con tumores de células escamosas, el otro esquema se asoció con una supervivencia significativamente más prolongada.

La toxicidad secundaria a la quimioterapia es una de las limitantes principales del tratamiento de los pacientes con CPCNP. En un estudio se propuso un método para cuantificar la relación entre los riesgos asociados con un tratamiento y los beneficios obtenidos. Esta relación se calcula a partir del tiempo entre la asignación al azar del tratamiento hasta el



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

momento de la aparición de toxicidad de grado 3 o 4 o la muerte por cualquier causa. Con este análisis se puede evaluar el beneficio del tratamiento –por el tiempo de supervivencia– y el riesgo.

En este ensayo clínico se comparó con este método el riesgo y el beneficio entre la combinación de pemetrexed con cisplatino y la asociación de gemcitabina y cisplatino.

Pacientes y métodos

La información analizada en este estudio proviene de un ensayo clínico de fase III en el que se incluyeron pacientes con CPCNP estadio III-B y IV, mayores de 18 años, que no habían recibido quimioterapia con anterioridad y que no eran candidatos al tratamiento quirúrgico. Los pacientes presentaban por lo menos una lesión plausible de ser medida según la escala *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), buen estado general (medido con la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 o 1), reserva funcional de la médula ósea adecuada y no presentaban insuficiencia de otros órganos. Se excluyeron los que presentaban neuropatía periférica, metástasis cerebrales en progresión o retención hídrica en un tercer espacio que no se pudiera controlar médicamente.

A los pacientes se les asignó aleatoriamente el tratamiento con 500 mg/m² de pemetrexed por vía intravenosa (IV) y luego 75 mg/m² de cisplatino IV o 1 250 mg/m² de gemcitabina al primero y octavo días asociado con 75 mg/m² de cisplatino el primer día. Ambos esquemas se repitieron cada 3 semanas por 6 ciclos como máximo. Para la administración aleatoria del tratamiento se tuvo en cuenta el estadio de la enfermedad, el puntaje ECOG, la presencia de metástasis cerebrales, el sexo, si el diagnóstico se había realizado por histología o citología y el centro donde recibían el tratamiento.

A todos los pacientes se les indicó además profilaxis con dexametasona, ácido fólico y vitamina B₁₂.

La supervivencia libre de toxicidad se calculó desde la asignación del tratamiento hasta el primer episodio de toxicidad de grado 3 o 4 según los parámetros del *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* o la muerte por cualquier causa. Esta variable se midió en todos los pacientes que habían recibido por lo menos una dosis de quimioterapia. Se compararon los pacientes en función del tratamiento recibido y también según las características histológicas del tumor, para lo cual los tumores que no presentaban células escamosas se clasificaron como adenocarcinomas. Además, se analizó por separado la aparición de toxicidad de grado 4 o muerte y la aparición de toxicidad de grado 3 y 4 o muerte.

Resultados

En el estudio se incluyeron 1 669 pacientes, de los cuales 839 recibieron cisplatino y pemetrexed, y 830, cisplatino y gemcitabina. Del primer grupo, 235 tenían CPCNP con células escamosas y 604 CPCNP adenocarcinoma. En el segundo grupo, 221 tenían CPCNP con células escamosas y 609, adenocarcinoma. Las características iniciales de los pacientes eran similares.

En general, la combinación de cisplatino y pemetrexed fue mejor tolerada que la otra combinación, que se asoció con una tasa mayor de toxicidad medular grado 3 o 4, con un mayor requerimiento de transfusiones y con el uso más frecuente de factores estimulantes de la eritropoyesis o la granulocitopoyesis.

La mediana de supervivencia en ausencia de toxicidad de grado 3 o 4 de los pacientes que recibieron cisplatino y pemetrexed fue de 5.6 meses, mientras que la de los que recibieron el otro esquema fue de 2.8 meses (HR = 0.7, IC 95% 0.63-0.78) y la tasa de supervivencia sin toxicidad grado 3 o 4 fue del 48.1% en el primer grupo y del 33.3%

en el segundo, mientras que a los 12 meses fue del 28.6% y 17.9%, respectivamente.

La mediana de la supervivencia en ausencia de toxicidad grado 4 fue de 9.8 meses en los pacientes tratados con cisplatino y pemetrexed y de 8.6 meses en los que recibieron cisplatino y gemcitabina (HR 0.83, IC 95% 0.74-0.93).

Los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma tratados con cisplatino y pemetrexed tuvieron una supervivencia libre de toxicidad grado 3 o 4 significativamente más prolongada que los que recibieron el otro esquema, 5.9 y 2.8 meses, respectivamente (HR 0.64, IC 95% 0.56-0.72). No se observaron diferencias en cuanto a la supervivencia libre de toxicidad en los pacientes con CPCNP de células escamosas. Cuando se analizó la aparición de toxicidad grado 4 se obtuvieron resultados similares, los pacientes con adenocarcinoma tuvieron una supervivencia libre de toxicidad significativamente más prolongada con el tratamiento con cisplatino y pemetrexed (10.2 meses contra 8.7 meses con el otro esquema; HR 0.77, IC 95% 0.68-0.88), mientras que tampoco se observaron diferencias significativas entre los dos esquemas en los pacientes con tumores de células escamosas.

Discusión

Con el método utilizado en este ensayo clínico para evaluar el tiempo libre de toxicidad grado 3 o 4 asociada con la quimioterapia en pacientes con CPCNP sin antecedentes de haber recibido quimioterapia, se puede comparar la relación entre el riesgo y el beneficio relacionada con los dos esquemas de quimioterapia evaluados.

En un estudio anterior ya se había demostrado que la monoterapia con pemetrexed se asociaba con una menor incidencia de toxicidad en pacientes con CPCNP avanzado que recibían este tratamiento de segunda línea. En este estudio se demostró que la combinación de pemetrexed con cisplatino se asocia con una supervivencia libre de toxicidad significativamente más prolongada que el tratamiento con gemcitabina y cisplatino en pacientes sin antecedentes de quimioterapia. Esta diferencia se observó tanto cuando se evaluó la toxicidad grado 3 y 4 como cuando se evaluó solamente la toxicidad grado 4.

Si bien no se ha llevado a cabo este tipo de análisis con los datos de los ensayos clínicos en que se estudiaron otras drogas, la combinación de vinorelbina con derivados del platino se asocia con una tasa elevada de toxicidad, internaciones por efectos adversos del tratamiento y la consecuente suspensión del tratamiento secundaria a la aparición de efectos adversos. Y tanto la combinación de paclitaxel como la de irinotecán con derivados del platino también se asocian con una elevada incidencia de toxicidad.

Los autores destacan que además de los beneficios observados con la combinación de pemetrexed y cisplatino en general, en los pacientes con adenocarcinomas se observó una supervivencia más prolongada que con el otro esquema evaluado.

Cuando se analizaron por separado los pacientes con adenocarcinoma y los que tenían tumores de células escamosas, la toxicidad de ambos esquemas fue comparable a la observada en la población total del estudio.

Los autores postulan que la diferencia observada en cuanto a la supervivencia libre de toxicidad en los pacientes tratados con pemetrexed y cisplatino podría estar relacionada con el efecto del pemetrexed sobre la supervivencia en los pacientes con adenocarcinoma y declaran que los resultados de este estudio confirmarían los hallazgos de otros en los que se observó que el esquema de cisplatino y pemetrexed tiene un mejor perfil de seguridad que la combinación de cisplatino y gemcitabina.

9 - El Papel del Pemetrexed en el Tratamiento del Cáncer de Ovario

Ledermann J, Stebbing J

University College London; Imperial College Healthcare NHS Trust, Londres, Reino Unido

[Positioning Pemetrexed in the Treatment of Ovarian Cancer]

European Journal of Cancer 45(8):1330-1332, May 2009

Hasta el momento el pemetrexed, un antifolato de amplio espectro, no ha demostrado beneficios adicionales al tratamiento tradicional del cáncer de ovario.

El cáncer de ovario (CO) es la cuarta causa de muerte por neoplasias en las mujeres. En la mayoría de los casos, el CO avanzado es incurable, aunque existe un subgrupo en el que la combinación del tratamiento quirúrgico y quimioterapia logra la curación. Esto aumenta las esperanzas de encontrar nuevos agentes terapéuticos que en el futuro puedan incrementar la supervivencia. Los intentos por mejorar los resultados obtenidos con la combinación de paclitaxel y platino mediante el agregado de un tercer agente, hasta el momento han sido desalentadores. Se están realizando investigaciones para aumentar el número de fármacos disponibles para el tratamiento de las recaídas.

Los antagonistas del ácido fólico (antifolatos) fueron los primeros fármacos utilizados contra el cáncer; en principio, provocaron excelentes respuestas en los casos de leucemia, y el metotrexato (MTX), un análogo sintético y con menos toxicidad, fue introducido en la práctica oncológica hace 60 años. Su mecanismo de acción es la inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR), es activo en diversos tumores sólidos y suele ser bien tolerado. A partir de esto se hicieron varios estudios para comprender las vías de los folatos en relación con el cáncer y se investigaron varios medicamentos nuevos y más potentes. Entre ellos, el pemetrexed es el más reciente; se trata de un antifolato de amplio espectro (MTA, por sus siglas en inglés, *multitarget antifolates*), que antagoniza, además de la DHFR, la timidilato sintasa (TS), la glicinamida ribonucleótido formil transferasa (GARFT) y la aminoimidazol carboxamida ribonucleótido formil transferasa (AICARFT). El compuesto ingresa a la célula mediante un receptor de folato reducido y es sometido a poliglutamación, lo que aumenta su actividad. La dosis recomendada del pemetrexed utilizado como monoterapia es de 500 a 600 mg/m² intravenosos 3 veces por semana; las toxicidades limitantes de la dosis son la neutropenia, la diarrea y la mucositis. En los casos de tumores sólidos como los pulmonares, colorrectales, mamaros y pancreáticos, su combinación con terapias basadas en platino o con gemcitabina no requiere reducir las dosis de los otros agentes. Usualmente se administran suplementos de folatos y vitamina B₁₂ durante el tratamiento con pemetrexed para disminuir la toxicidad; también se utiliza dexametasona para evitar la toxicidad cutánea. Este antineoplásico está aprobado para su uso combinado con platino en los casos de mesotelioma pleural, cáncer de pulmón de células no pequeñas con histología no escamosa y, en este último caso, también como segunda línea de tratamiento, como monoterapia.

Existe poca información sobre el papel de este agente en el CO; se han demostrado niveles aumentados del receptor (a) del folato en las células de esta neoplasia, aunque algunos estudios señalaron que el transportador de folato reducido tendría mayor trascendencia en la interacción con el antifolato.

En el primer trabajo publicado sobre la actividad del pemetrexed en el CO, como monoterapia, se administraron 500 a 900 mg/m² intravenosos (una dosis mayor que la analizada en estudios de fase II) a 102 pacientes con enfermedad resistente a platino; se observó una supervivencia global de 9.3%, y no se hallaron indicios de que dosis mayores mejoraran este resultado. Otros trabajos con antifolatos como monoterapia (altas dosis de MTX, ralitrexed y ZD9331) tuvieron logros igualmente desalentadores, pese a la alta quimiosensibilidad del CO con fármacos como la gemcitabina, etoposido, topotecán y, desde luego, platino y paclitaxel en las recaídas. Recientemente se publicó un trabajo de fase II acerca del tratamiento combinado de pemetrexed y carboplatino en 44 pacientes con recaídas de CO sensibles al platino; se observó una tasa de respuesta global de 51.1%, con dosis de 500 mg/m² tres veces por semana y una toxicidad aceptable; en 29 casos hubo que reducir esta dosis, así como la del carboplatino. Otro estudio de fase I de escalada de dosis en pacientes con enfermedad recurrente resistente al platino, con hasta 600 mg/m² intravenosos de pemetrexed y hasta 1 500 mg/m² intravenosos de gemcitabina, administrados 2 veces por semana, demostró respuesta en el 24% de las participantes, con un grado de toxicidad aceptable.

Según los autores de este artículo, a la luz de los resultados actualmente disponibles, cabe preguntarse si vale la pena seguir investigando el papel del pemetrexed en el CO y, de ser así, de qué manera. El CO recurrente es una entidad heterogénea, aunque los tumores se hayan clasificado de una forma simplista en sensibles al platino y resistentes al platino, de acuerdo con la posibilidad de respuesta a un nuevo tratamiento con este fármaco. Los estudios tendrían que ser aleatorizados; evaluar los resultados mediante la variación de los niveles de CA125 podría facilitar el reclutamiento de pacientes ya que permitiría el ingreso de participantes con enfermedad no mensurable; igualmente, la población requerida para demostrar una diferencia en la respuesta terapéutica o en la supervivencia libre de progresión debería ser bastante numerosa. El modelo más adecuado a estos fines sería un diseño adaptativo para estudios de fase II aleatorizados, que posibilitaría la identificación de fármacos prometedores candidatos a estudios más amplios. Estos últimos constituyen un desafío y deberán basarse en datos sólidos.

Se requiere una selección más adecuada de pacientes que puedan responder a los nuevos tratamientos. A pesar de los 60 años de investigación acerca de los folatos y las vías dependientes de ellos, aún no se ha podido identificar marcadores bioquímicos clínicamente significativos de respuesta. El diseño de estudios sobre fármacos en el CO es especialmente complejo, debido a las consideraciones que se necesitan para evaluar la posición de un determinado agente al combinarlo con otros en un esquema de tratamiento.

De acuerdo con los autores, es difícil analizar el potencial aporte del pemetrexed al tratamiento del CO hasta que se cuente con marcadores de sensibilidad a la droga adecuados.



Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resic.php/107729

Novedades seleccionadas

10 - Analizan la Hipótesis Hormonal como Factor Causal del Cáncer de Próstata

Imamoto T, Suzuki H, Ichikawa T y colaboradores

International Journal of Urology 15(6):472-480, Jun 2008

Los andrógenos intervienen en los mecanismos que regulan la proliferación, la apoptosis, la angiogénesis, las metástasis y la diferenciación en los pacientes con cáncer de próstata (CP). La relación entre estas hormonas y el tejido prostático es compleja, pero se observa que la glándula se atrofia cuando el aporte de andrógenos disminuye. Esta dependencia de los andrógenos es el fundamento del empleo de herramientas vinculadas con la testosterona (T) para mejorar la eficacia diagnóstica del CP. Sin embargo, en múltiples ensayos clínicos de larga duración no fue posible demostrar elevaciones abruptas en las concentraciones plasmáticas de T en el CP ni un mayor riesgo de la enfermedad en presencia de niveles elevados de andrógenos. Asimismo, no se dispone de datos que avalen que la T provoque el crecimiento del CP. En el presente trabajo, los autores se propusieron realizar una revisión de la relación entre la T y la historia natural de esta neoplasia.

Tanto la T como la dihidrotestosterona (DHT) se consideran los dos andrógenos de mayor importancia en los varones adultos. La T se encuentra fundamentalmente en la circulación, mientras que la DHT es el principal andrógeno tisular. Se estima que el 90% de la T se secreta en las células de Leydig y entre el 5% y el 10% es de origen suprarrenal. Alrededor del 44% de la hormona circula unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), cerca del 54% se encuentra ligada en forma débil a la albúmina y sólo del 1% al 2% se presenta como T libre (TL). Por el contrario, solamente el 25% de la DHT circulante se secreta en los testículos, ya que entre el 65% y el 75% se origina por la transformación de la T en los tejidos periféricos, como la próstata, por medio de la acción de la 5 α -reductasa. El envejecimiento se asocia con la reducción de los niveles de DHT, T total y TL, con un incremento de las concentraciones de estradiol y SHBG.

Los investigadores recuerdan que la TL es la forma biológicamente activa y que el modo más apropiado de determinar sus niveles es la técnica de diálisis, poco empleada en los estudios epidemiológicos por dificultades metodológicas. De todas formas, las mediciones directas parecen correlacionarse de manera apropiada con el índice de TL calculado a partir de las concentraciones de T total y de SHBG. Se destaca que, si bien se emplean tanto la estimación de la TL por la ecuación de acción de masas como por el índice de TL, con ambos métodos pueden introducirse errores potenciales en el análisis.

En distintos estudios se sugirió que la presencia de bajos niveles circulantes de T se asociaba con formas de CP de alto grado y mayor agresividad, así como con un aumento en la necesidad de efectuar prostatectomía radical y con una supervivencia más corta. Además, las menores concentraciones de T previas al tratamiento se han vinculado tanto con una mayor probabilidad de presentar un puntaje de Gleason > 8 como con un más elevado porcentaje de biopsias positivas. En otros trabajos se ha descrito una asociación entre los bajos niveles de T y las formas más avanzadas de la enfermedad. Así, en un análisis

retrospectivo de 879 sujetos con CP, no sólo se comprobó que los pacientes con enfermedad no limitada a la próstata tenían niveles menores de T que aquellos con CP limitado al tejido prostático, sino que la concentración de este andrógeno era un factor predictor de compromiso extraprostático en los modelos de análisis multivariado. No obstante, estos trabajos y otros similares se realizaron con un diseño retrospectivo en el que no se consideraron otras variables relevantes, como las variaciones circadianas en los niveles circulantes de andrógenos, el índice de masa corporal y la concentración de SHBG. Por lo tanto, los autores creen que aún debe investigarse la causa de la asociación entre los bajos niveles circulantes de T y el riesgo elevado de CP. Se ha propuesto que las menores concentraciones de la hormona pueden atribuirse a la edad avanzada o a la presencia concomitante de enfermedades crónicas. Alternativamente, se ha sugerido que el CP puede provocar retroalimentación negativa de los andrógenos por medio de la inhibina, del antígeno prostático específico (APE) o de la DHT. En otra hipótesis se señala que, aun con bajos niveles de T, la concentración de hormonas es suficiente como para alterar el crecimiento normal y, de este modo, la hiperplasia compensatoria secundaria a la atrofia prostática puede inducir mutaciones y la selección de una línea celular agresiva e independiente de los andrógenos.

Otros autores, en cambio, conjeturan que la asociación se debe a modificaciones en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, ya que después de una prostatectomía radical pueden observarse aumentos significativos de los niveles de T y gonadotropinas que no se describen después de una prostatectomía simple por hiperplasia benigna. De acuerdo con estos resultados se presume que la próstata puede generar retroalimentación negativa de este eje hormonal, probablemente mediante la acción de la inhibina.

Los andrógenos parecen estimular al CP tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. En los seres humanos, este mayor riesgo pueden depender del incremento de la producción testicular de andrógenos o bien de alteraciones tisulares específicas que aumenten la estimulación androgénica exclusivamente en la próstata. Dentro de esta glándula, la DHT se une al receptor de andrógenos (RA) para conformar un complejo intranuclear, cuyas acciones se encuentran determinadas no sólo por la concentración tisular de la DHT, sino por otras variables como los niveles de T y la actividad de algunas enzimas, coactivadores y factores de crecimiento, entre otros. Se menciona que el finasteride, un inhibidor de la 5 α -reductasa, se asocia con una menor tasa global de cáncer, por un lado, pero con un aumento de la cantidad de tumores de alto grado, por el otro. Al disminuir la concentración intraprostática de T, este fármaco puede crear un entorno apropiado para aquellos cánceres que dependen en menor proporción de los andrógenos para su crecimiento. Asimismo, se ha descrito que los niveles intraprostáticos de DHT son significativamente menores en los pacientes con CP con una puntuación de Gleason entre 7 y 10, en comparación con sujetos con un puntaje de 6 o menos. Algunos investigadores afirman que, en función de estos resultados, los CP biológicamente agresivos pueden aparecer en un entorno con bajos niveles locales de DHT. Otros expertos proponen la existencia de fenómenos de desdiferenciación secundarios al déficit de T, con progresión a formas tumorales más agresivas. De todos modos, en otras publicaciones se sugiere que los niveles de T no reflejan la androgenicidad intraprostática, por lo cual la comparación



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

de los resultados logrados en pacientes con niveles ya sea bajos o por el contrario elevados de T resulta suficiente para evaluar la asociación entre los andrógenos y el CP. Por otra parte, los autores destacan la existencia de 2 isoenzimas de la 5alfa-reductasa, con distribución tisular diferente. El finasteride inhibe a la isoforma tipo II y reduce los niveles circulantes de la DHT en un 60% a 70%. En cambio, los procesos de transmisión de señales de los andrógenos a nivel prostático parecen depender de la conversión local de la T a DHT y de su afinidad por la activación del RA. Asimismo, en las células prostáticas normales, la longitud de las repeticiones del trinucleótido de glutamina en el gen que codifica para el RA se relaciona con la transactivación de este receptor, al desencadenar la acción androgénica y estimular el crecimiento celular. Por lo tanto, las variaciones en la longitud pueden afectar la actividad transcripcional del ADN y asociarse con un mayor riesgo de CP.

De este modo, los expertos presumen que la determinación de los niveles intraprostáticos de DHT y T representan una futura alternativa para investigar la asociación entre los andrógenos y el CP.

Pese a que el crecimiento prostático parece vinculado con los andrógenos, en los estudios epidemiológicos no se ha demostrado una asociación clara entre las concentraciones de hormonas circulantes y el riesgo de CP. Esta dificultad puede explicarse, al menos parcialmente, como consecuencia de las limitaciones metodológicas, entre las que se destaca el escaso poder estadístico, la baja incidencia del CP en los estudios de seguimiento y las variaciones de las mediciones de cada laboratorio. Por otra parte, en muchos casos no se efectuó el ajuste estadístico en función de otras variables que pueden influir sobre las concentraciones de los andrógenos, como la masa corporal, la actividad y el antecedente de diabetes o hiperplasia prostática benigna. De esta manera, los autores consideran que se requiere un enfoque más sofisticado en el cual se incluyan otras perspectivas biológicas y estadísticas. Así, en algunos trabajos se ha identificado una relación entre los bajos niveles de TL y el CP. Sin embargo, no se verificó un vínculo con la TL medida en forma directa, si bien en uno de los estudios se comprobó un incremento significativo en el riesgo de CP cuando se estimó la T biodisponible por un modelo de regresión lineal que incluía a la SHBG. En este contexto, los expertos recuerdan que los niveles de T y SHBG se correlacionan inversamente con la obesidad, la cual no es un factor protector contra el CP, por lo tanto conjeturan que las concentraciones circulantes de T no constituyen en realidad un factor de riesgo mayor para el cáncer.

Por otra parte, se describe un reciente crecimiento de la incidencia del CP en Asia. Las distinciones raciales y étnicas en la conversión intraprostática de T a DHT pueden resultar de utilidad para sustentar la teoría de que la actividad prostática de la 5alfa-reductasa es la causa de las diferencias en el riesgo de CP en cada grupo étnico y racial.

De este modo, en distintas revisiones no se ha comprobado que la T provoque crecimiento tumoral en el CP. En un trabajo que incluyó 345 sujetos con hipogonadismo y niveles circulantes de T < 4 ng/ml en los que se efectuó una biopsia diagnóstica, el incremento en el riesgo de un resultado positivo aumentaba con la magnitud del déficit androgénico. De acuerdo con estos resultados y los de otros ensayos similares, la prevalencia del CP parece elevarse en los pacientes con niveles bajos de T, los cuales se asocian además con un mayor puntaje de Gleason y un peor pronóstico en los individuos con diagnóstico de CP. No obstante, no se dispone de datos que permitan confirmar en qué fase de la historia natural del CP se altera la biosíntesis y el metabolismo de los andrógenos.

En relación con el pronóstico, los autores sugieren que la preexistencia de niveles bajos de T puede asociarse con la selección y el crecimiento de líneas celulares de menor sensibilidad a los andrógenos. Por el contrario, suponen que las células neoplásicas surgidas en un entorno con altas concentraciones de T deberían contener una mayor concentración de RA y, por ende, presentar una mejor respuesta a la terapia antiandrogénica. Sin embargo, otros investigadores asociaron las concentraciones elevadas de T con un mayor riesgo de enfermedad metastásica. Entre las explicaciones propuestas para el vínculo entre un bajo nivel de andrógenos y el mal pronóstico, se especula que las células tumorales podrían producir inhibina, lo cual requiere una mayor investigación.

De esta manera, no se dispone de datos procedentes de estudios longitudinales que avalen la hipótesis de una correlación entre la concentración de T total y el crecimiento del CP. Así, el tratamiento con esta hormona en los sujetos hipogonádicos se asocia con un incremento en los niveles plasmáticos de andrógenos, sin un aumento paralelo de las concentraciones prostáticas de T, DHT y marcadores de proliferación celular. En un análisis combinado de 461 pacientes tratados con reemplazo hormonal, la prevalencia de CP fue similar a la de la población general. De todos modos, los expertos apoyan la realización de biopsia prostática en los sujetos sintomáticos con bajos niveles de T antes de iniciar un tratamiento hormonal, basados fundamentalmente en la prevalencia del CP, independientemente del bajo riesgo de estímulo de una neoplasia oculta.

Pese a que la hipótesis hormonal es una de las explicaciones esenciales de la etiología del CP, no se dispone de datos concluyentes que la avalen. Los expertos afirman que aún deben aclararse distintos aspectos de la relación entre esta neoplasia y los andrógenos por medio de estudios clínicos que permitan elaborar modelos predictores con la inclusión tanto de las concentraciones preterapéuticas de estas hormonas como de otros factores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103709

11 - Demuestran los Beneficios del Agregado de Bevacizumab en la Quimioterapia del Cáncer de Pulmón

Reck M, von Pawel J, Manegold C y colaboradores

Journal of Clinical Oncology 27(8):1227-1234, Mar 2009

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se asocia con la angiogénesis, la cual constituye un mecanismo esencial para la progresión tumoral. En los individuos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) se observa una mayor expresión del VEGF, la que se vincula con un peor pronóstico. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF, cuya administración se relacionó con beneficios clínicos en pacientes con cáncer colorrectal, formas metastásicas de cáncer de mama, tumores renales y en los CPCNP de histología no escamosa (CPCNP-NE).

Asimismo, en un ensayo de fase II se demostró que el agregado de 15 mg/kg de bevacizumab al tratamiento con carboplatino y paclitaxel (CP) se asoció con un incremento en el tiempo de progresión de los enfermos con CPCNP. Sin embargo, la aparición de hemorragia pulmonar en los

pacientes con un patrón histológico de células escamosas llevó al *Eastern Cooperative Oncology Group* al diseño del estudio E4599, de fase III, en el cual se administró CP y bevacizumab a sujetos con CPCNP-NE. En este ensayo, el esquema terapéutico con los tres fármacos se vinculó con un incremento significativo tanto de la supervivencia libre de progresión (SLP) como de la supervivencia global (SG) en comparación con la administración de quimioterapia convencional con CP (*hazard ratio* [HR] = 0.66 y 0.79, respectivamente). En este ensayo, la prevalencia de hemorragia pulmonar fue de 1.9%.

En función de estos hallazgos, los autores se propusieron la evaluación de la combinación de cisplatino y gemcitabina con bevacizumab en individuos con CPCNP, con la finalidad de determinar la seguridad y la eficacia de este tratamiento.

Se consideraron como criterios de inclusión: la confirmación histológica o citológica de CPCNP-NE en estadio III-B o IV, la edad mayor de 18 años, una puntuación ECOG de 0 a 1, función renal, hematológica y hepática adecuada. Se definieron como criterios de exclusión: la histología mixta, la hemoptisis de grado 2 o mayor, el antecedente de metástasis cerebrales, tratamiento anticoagulante al inicio del protocolo, diátesis hemorrágica, uso reciente de al menos 325 mg/día de aspirina, enfermedades trombóticas, antecedentes cardiovasculares, hipertensión no controlada, radioterapia ósea extratorácica reciente, invasión de grandes vasos, embarazo y lactancia.

Los participantes se distribuyeron de manera aleatoria en cuatro grupos para recibir gemcitabina en combinación con dosis bajas (7.5 mg/kg) o elevadas (15 mg/kg) de bevacizumab, o bien placebo con la misma dosificación para mantener el componente ciego del protocolo. A los fines del análisis estadístico, ambos subgrupos de sujetos que recibían placebo se consideraron como una única cohorte.

Los pacientes se estratificaron por región, estadificación (III-B, IV o recurrencia), puntuación de ECOG y sexo. El cisplatino se administró en una dosis intravenosa de 80 mg/m² en el primer día, mientras que la gemcitabina se indicó en los días 1 y 8 a una dosis de 1 250 mg/m². Este esquema se repitió cada 3 semanas hasta completar 6 ciclos, o bien hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de efectos adversos (EA) no tolerables. Tanto el placebo como el bevacizumab se administraron por vía intravenosa junto con la quimioterapia en el día 1 de cada ciclo. Mediante una enmienda del protocolo, se permitió a los pacientes que habían completado 6 ciclos de tratamiento la continuidad de la administración de placebo o de monoterapia con bevacizumab hasta la aparición de progresión o de EA inaceptables. No se permitió el entrecruzamiento de individuos del grupo placebo a las cohortes de tratamiento.

Se definió como criterio principal de valoración la SLP, mientras que entre los criterios secundarios se consideraron la SG, la tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta. Los autores señalan que se continuó con el seguimiento de los enfermos que abandonaron el protocolo por razones diferentes a la progresión o el fallecimiento. El análisis se llevó a cabo por medio del protocolo por intención de tratar y se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$ en 2 dimensiones y un poder estadístico del 80%.

Se incluyeron 1 043 pacientes procedentes de 150 centros de salud de 20 países. Todos los pacientes recibieron gemcitabina y fueron distribuidos en el grupo placebo ($n = 347$), o bien en el grupo de baja dosis de bevacizumab ($n = 345$) o de dosis elevada de ese fármaco ($n = 351$). No obstante, un total de 57 enfermos no recibieron ninguna dosis de tratamiento por distintos motivos. No se

observaron diferencias de significación en las características demográficas y clínicas iniciales entre las tres cohortes.

La mediana del número de ciclos de tratamiento fue de 5 para los grupos placebo y de alta dosis de bevacizumab, mientras que se estimó en 6 para la cohorte tratada con dosis bajas del fármaco. En ambos grupos de tratamiento se observó una tasa levemente mayor de abandono del protocolo como consecuencia de los EA en comparación con quienes recibieron placebo. Por otra parte, mientras que entre el 45% y el 49% de los participantes completaron los 6 ciclos de tratamiento, se describe que entre un 37% y un 42% continuaron con la fase de mantenimiento con placebo o bevacizumab.

En otro orden, los expertos destacan que la SLP, el criterio principal de valoración, resultó significativamente más prolongada en ambos grupos de tratamiento en comparación con el placebo (HR = 0.75 y $p = 0.003$ para el uso de bajas dosis, con HR = 0.82 y $p = 0.03$ para la administración de altas dosis). Esta diferencia se mantuvo después de la estratificación de los pacientes en función de la edad, la histología (adenocarcinoma o cáncer de células grandes), el sexo, el estadio, la puntuación ECOG, el país de origen, la raza, el hábito de fumar y la pérdida ponderal. Si bien el efecto terapéutico de ambas dosis del bevacizumab fue favorable en relación con el placebo, el estudio no fue diseñado para comparar en forma directa los dos esquemas entre sí.

Por otra parte, la tasa de respuesta objetiva fue más elevada en ambas cohortes de tratamiento en relación con el grupo placebo ($p < 0.0001$ para la dosis baja y $p = 0.0023$ para las dosis más elevadas). En cambio, debido a que el período de seguimiento fue limitado, los autores señalan que la evaluación de la SG no resultó adecuada, ya que sólo se verificaron 356 fallecimientos al momento del análisis inicial, cuando se requerían 709 casos, en función del modelo de análisis estadístico y sobre la base de los resultados del estudio previo E4599.

En relación con los EA, la mayor parte de estas reacciones fueron leves. Asimismo, la incidencia de EA de grado 3 o más resultó similar en los tres grupos, si bien la cantidad de EA graves alcanzó el 44% en el grupo de dosis altas de bevacizumab, en comparación con el 35% en cada una de las demás cohortes. De la misma manera, los expertos manifiestan que la aparición de hipertensión, vómitos, neutropenia, hemorragia y proteinuria de grado 3 o mayor fue levemente superior en los pacientes tratados con bevacizumab. De todos modos, la incidencia de neutropenia febril alcanzó el 2% en ambos grupos de tratamiento, en comparación con el 1% de quienes recibieron placebo. Además, los eventos clínicamente relevantes relacionados con la hipertensión fueron infrecuentes.

En cuanto a la hemorragia pulmonar de grado 3 o mayor, los autores aclaran que se describieron episodios tanto en el grupo placebo ($n = 2$), como entre quienes recibieron dosis bajas ($n = 5$) y elevadas ($n = 3$) de bevacizumab. Sólo en uno de estos 10 participantes se confirmó la presencia concomitante de trombocitopenia, a pesar de que la incidencia de esta complicación de grado 3 o 4 osciló entre el 23% y el 27% de la totalidad de la población estudiada. Se destaca que ninguno de los pacientes que requirió tratamiento anticoagulante durante el estudio presentó episodios de hemorragia pulmonar.

De esta manera, la tasa de abandono terapéutico como consecuencia de los EA fue levemente superior entre los sujetos tratados con bevacizumab en dosis bajas (26%) o elevadas (30%) en comparación con los que recibieron placebo (23%). El índice de mortalidad relacionado con los EA se estimó respectivamente en 4%, 5% y 4%. La principal

causa de mortalidad general fue la progresión de la enfermedad, mientras que entre las demás etiologías se mencionan la insuficiencia cardiopulmonar y respiratoria, la hemoptisis y la embolia pulmonar.

Los investigadores afirman que, de acuerdo con los resultados obtenidos, el agregado de bevacizumab a la quimioterapia con gemcitabina se asocia con importantes beneficios clínicos en los pacientes con formas avanzadas de CPCNP-NE. De este modo, señalan que el esquema terapéutico combinado se relacionó con la mejoría significativa de la SLP, así como en la duración de la respuesta y en los criterios de valoración secundarios. Dado que el VEGF es un factor que favorece la angiogénesis, los autores manifiestan que la inhibición sostenida de esta molécula parece esencial para prevenir la revascularización tumoral necesaria para su crecimiento.

No obstante, reconocen que los participantes de este estudio presentaban signos que se asociaban con un mejor pronóstico en relación con la población que integró otros ensayos de evaluación del bevacizumab en sujetos con CPCNP. En líneas generales, los pacientes de este estudio eran más jóvenes, con una mediana de edad de 57 a 60 años, y con ausencia de compromiso de grandes vasos. Admiten que estas diferencias pueden explicar la SLP de 6.1 meses en el grupo control, la cual es mayor que en tras publicaciones en las que se empleó bevacizumab. Sin embargo, aseguran que la asociación con gemcitabina constituye un esquema de quimioterapia de elección en Europa, debido a su eficacia y tolerabilidad. En este ensayo, la mediana de SLP en el grupo placebo fue similar a los de otros ensayos aleatorizados con un gran número de pacientes.

Asimismo, los expertos afirman que el perfil de seguridad del bevacizumab resultó similar al verificado en otros trabajos con individuos con CPCNP. Entre los EA de mayor prevalencia asociados con el bevacizumab se destacan la neutropenia (con la inclusión de un fallecimiento), astenia, vómitos, hipertensión, proteinuria y hemorragias. Aun así, no se describió mayor incidencia de tromboembolismo o de perforación gastrointestinal. Por otra parte, si bien en los grupos tratados con bevacizumab se describió una mayor incidencia de hemorragia pulmonar, la tasa global de estos episodios resultó menor que la mencionada en las publicaciones previas de referencia, a pesar de la utilización de anticoagulación en dosis plenas en el 9% de los participantes del ensayo.

Los autores aseguran que éste es el segundo trabajo aleatorizado de fase III con un grupo numeroso de pacientes en el cual se demostró que la combinación de bevacizumab con la quimioterapia de elección se relacionó con una mejoría significativa en los resultados en el tratamiento del CPCNP-NE. Estos resultados, en conjunto con las conclusiones del estudio E4599, constituyen el fundamento para la administración de bevacizumab en asociación con diferentes protocolos de quimioterapia. De este modo, concluyen que la combinación de bevacizumab con esquemas terapéuticos con platino resulta beneficiosa para pacientes seleccionados con formas avanzadas de CPCNP-NE.

12 - Tratamiento Intraperitoneal del Cáncer de Ovario

Rowan K

Journal of the National Cancer Institute 101(11):775-777, Jun 2009

El *National Cancer Institute* (NCI) de los EE.UU. ha recomendado la administración de quimioterapia intraperitoneal en los casos de cáncer de ovario (CO) avanzado como tratamiento estándar sobre la base de los resultados de tres estudios clínicos aleatorizados y controlados de fase III. Estos demostraron mejoras significativas en la supervivencia global de las pacientes en estas condiciones con la inyección de la quimioterapia directamente en la cavidad peritoneal en comparación con las tratadas por vía intravenosa.

Pese a ello, esta modalidad sólo es aplicada por alrededor de la mitad de los profesionales del área, en parte por los efectos tóxicos, las complicaciones técnicas del procedimiento y las dudas acerca del diseño de los estudios. También se señala el hecho de que mientras estos ensayos tenían lugar hubo una evolución en cuanto a los fármacos utilizados en el tratamiento estándar del CO, como el reemplazo de ciclofosfamida por paclitaxel, el de platino por carboplatino y, más recientemente, el creciente interés por el papel que podrían jugar agentes como el bevacizumab, integrante de las nuevas terapias dirigidas. De acuerdo con algunos de los profesionales renuentes a la implementación de la terapia intraperitoneal, aún no hay suficientes datos que respalden dicha técnica.

El concepto de la terapia intraperitoneal data de la década de 1950, pero como entonces no se pudo demostrar un beneficio claro, se dejó de lado. Se retomó en la década del '80, con el advenimiento de los tratamientos con platino; dada su efectividad y su alta toxicidad, se planteó la posibilidad de que la administración intraperitoneal redujera la toxicidad sistémica del fármaco.

El fundamento del tratamiento intraperitoneal es que al acceder lentamente el fármaco a la circulación general, pueden administrarse dosis hasta 18 a 20 veces mayores que las habituales. Por otro lado, las metástasis del CO se dan de forma casi exclusiva en la cavidad peritoneal, por lo que se plantea que los agentes quimioterápicos podrían eliminar los restos tumorales luego del tratamiento quirúrgico y retrasar la recurrencia; sin embargo, esto sólo es viable en los casos en que el tumor ha sido satisfactoriamente resecado, es decir, con tumor residual de hasta 1 cm de diámetro, ya que los fármacos no pueden penetrar profundamente en el tejido neoplásico.

El primero de los tres estudios de fase III mencionados al inicio del artículo, tuvo lugar a fines de la década del '80 y principios de los '90, cuando el tratamiento estándar del CO era el cisplatino intravenoso. Los participantes fueron asignadas a recibir cisplatino en forma intraperitoneal o intravenosa, además de ciclofosfamida intravenosa. Se señaló una supervivencia global de 49 meses con el tratamiento intraperitoneal y de 41 meses con el intravenoso, lo que constituyó una diferencia estadísticamente significativa. El trabajo se publicó en 1996, pero una crítica que recibió se basó en la publicación previa, ese mismo año, de una investigación que demostraba la superioridad del paclitaxel sobre la ciclofosfamida, cuando se combinaban con cisplatino, por lo cual se estimó que de

haber utilizado paclitaxel el beneficio señalado a favor de la administración intraperitoneal de cisplatino no hubiese resultado significativa.

En el segundo trabajo, las pacientes recibieron paclitaxel y cisplatino intravenosos o 4 semanas de carboplatino intravenoso seguidas de paclitaxel intravenoso y cisplatino intraperitoneal. Se halló un aumento en la supervivencia global con este último esquema, pero que no alcanzó a ser estadísticamente significativo y se asoció con mayor toxicidad.

El tercer trabajo fue realizado por el *Gynecologic Oncology Group (GOG)* en la *Johns Hopkins University*, Baltimore, EE.UU.; en este caso las participantes recibieron paclitaxel intravenoso con cisplatino intravenoso o intraperitoneal. La supervivencia global fue más alta en el grupo con tratamiento intraperitoneal, con 65.6 meses, frente a 49.7 meses en el grupo con tratamiento intravenoso. El estudio se publicó en 2006; a partir de allí, el NCI recomendó el uso de la terapia intraperitoneal como tratamiento estándar para el CO. Desde entonces el carboplatino ha reemplazado al cisplatino como quimioterapia estándar, por lo que debería volver a demostrarse su superioridad en la modalidad intraperitoneal.

Se ha señalado como desventaja del tratamiento intraperitoneal la toxicidad asociada; entre las pacientes del trabajo del GOG, sólo el 42% completó los 6 ciclos programados de tratamiento y el 18% sólo recibió uno. Las manifestaciones tóxicas fueron nefropatía, neuropatía y náuseas y vómitos graves, entre otras. De hecho, se ha llegado a sugerir que no se justifica seguir esta línea de investigación. Un motivo de que la terapia intraperitoneal no sea tan exitosa como sería de esperar es que los tumores están recubiertos por una capa de fibrina que impide la entrada de la droga desde la cavidad peritoneal, por lo que la vía intravenosa constituye una mejor alternativa; además de la existencia de localizaciones, como los ganglios linfáticos, que no pueden ser alcanzados por la administración intraperitoneal.

Los defensores del procedimiento, por otra parte, señalan que si bien los efectos adversos del cisplatino intraperitoneal son preocupantes, el aumento de la supervivencia global es indudable. Se plantea que a largo plazo estos efectos no sean tan serios como se temió inicialmente; en un trabajo sobre calidad de vida llevado a cabo junto con el del GOG, luego de un año no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento, salvo en el caso de la neuropatía. También se especula con que el carboplatino produciría menos efectos adversos. Se menciona un estudio de fase II en el que a las participantes se les administró un esquema de paclitaxel y carboplatino intravenosos antes del tratamiento quirúrgico y, luego de éste, paclitaxel intravenoso y una combinación de paclitaxel y carboplatino intraperitoneales; en aquellas en las que la cirugía había logrado una citorreducción efectiva, el 70% completó el tratamiento intraperitoneal. En este trabajo se señaló que la mejor tolerancia podía relacionarse con el uso del carboplatino y a que los ciclos eran de 28 días en lugar de 21. Los detractores del procedimiento, en cambio, sostienen que la mayor efectividad del carboplatino intravenoso es el motivo preciso por el cual la terapia intraperitoneal no aportaría una ventaja significativa en la supervivencia en estudios futuros. Señalan también que el 58% de las pacientes del trabajo realizado por el GOG que no pudieron completar el tratamiento intraperitoneal, fueron asignadas a recibir carboplatino en lugar de cisplatino, lo que podría explicar la diferencia señalada en sus resultados.

Debe considerarse también el desafío que supone el uso de un catéter para acceder a la cavidad peritoneal. Se requiere

personal con experiencia y dedicación, y una comunicación fluida entre los cirujanos y los oncólogos. Las razones técnicas constituyen una dificultad para la implementación de la terapia intraperitoneal, ya que muchos oncólogos clínicos no atienden en conjunto con los cirujanos ginecológicos, por lo que el requerimiento de enfermeras entrenadas en esta materia es otro componente de esta dificultad. Algunos consideran que menos de la mitad de los ginecólogos oncológicos han adoptado la terapia intraperitoneal como tratamiento estándar para el CO. Se estima que el próximo estudio del GOG, a realizarse este año, resolverá la cuestión acerca del beneficio adicional de la terapia intraperitoneal; en él se administrará carboplatino en pacientes bajo tratamiento con paclitaxel y bevacizumab.

Hay quienes afirman que este estudio no resolverá el problema principal, que consiste en informar a los profesionales, lograr que aprendan la técnica y entrenen a sus enfermeras en el uso de los catéteres, cuando la mayoría de ellos sólo ven algunos casos de CO por año. Si bien no se espera que todos los médicos aprendan a utilizar la técnica, sería ventajoso que pudieran informar a sus pacientes de la existencia de esta opción de tratamiento, para poder derivar a quienes quieran someterse a él a centros con experiencia en el procedimiento.

En definitiva, la terapia intraperitoneal implica más tiempo y esfuerzo, es tóxica, pero logra incrementar la supervivencia.



Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resic.php/107723



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

Contacto Directo

con expertos

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

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

Médico o institución consultante

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional

C.P. Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....
Firma

.....
Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Genética del Cáncer Colorrectal	• Dr. C. M. Muñetón Peña, Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
1	Tumores de Células Germinales del Ovario	• Dr. D. Pectasides. University of Athens, Atenas, Grecia
2	Alta Frecuencia de Cáncer Colorrectal...	• Dr. F. P. Vlegaar. University Medical Center Utrecht, Department of Gastroenterology, 3584 CX, Utrecht, Países Bajos
3	La Influencia de los Tratamientos...	• Dr. C. Buijs. University of Groeningen, 9700 RB, Groningen, Países Bajos
4	Uso de Anticuerpos Recombinantes...	• Dr. M. Kuroki. Fukuoka University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Fukuoka, Japón
5	Estudio de Fase II de la Terapia de...	• Dr. J. D. Patel. Northwestern University, Feinberg School of Medicine, IL 60611, Chicago, Illinois, EE.UU.
6	Metástasis Axilares en Pacientes con...	• Dr. U. Veronesi. European Institute of Oncology, I-20141, Milán, Italia
7	Tratamiento del Cáncer Pancreático...	• Dr. F. Rivera. Marqués de Valdecilla University Hospital, Medical Oncology Department, 39008, Santander, Cantabria, España
8	Comparación de Supervivencia Libre de...	• Dr. G. V. Scagliotti. University of Torino, San Luigi Hospital, Department of Clinical and Biological Sciences, 10043, Turín, Italia
9	El Papel del Pemetrexed...	• Dr. J. Stebbing. Imperial College Healthcare NHS Trust, Charing Cross Hospital, Department of Medical Oncology, W6 8RF, Londres, Reino Unido
10	Analizan la Hipótesis Hormonal como...	• Dr. T. Imamoto. Chiba University, Graduate School of Medicine, Department of Urology, Chiba, Japón
11	Demuestran los Beneficios del Agregado...	• Dr. M. Reck. Hospital Grosshansdorf, Department of Thoracic Oncology, 22927, Grosshansdorf, Alemania
12	Tratamiento Intraperitoneal del Cáncer...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿En cuál de los siguientes tumores de células germinales es más frecuente el compromiso ovárico bilateral?	A) En el disgerminoma. B) En el poliembrioma. C) En el coriocarcinoma. D) En ninguno de los anteriores.
2	¿Porqué las recomendaciones actuales acerca del comienzo del seguimiento del cáncer colorrectal asociado con la enfermedad inflamatoria intestinal no son adecuadas?	A) Resultan en la detección tardía en un número de casos. B) Resultan en un gasto innecesario de recursos. C) Resultan en un elevado número de complicaciones. D) Resultan en complicaciones y gastos innecesarios.
3	¿Cuál es la principal diferencia entre la administración de análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y la ooforectomía quirúrgica?	A) La reversibilidad de la ablación no quirúrgica. B) La eficacia terapéutica. C) El mayor riesgo de metástasis óseas. D) Todas son correctas.
4	¿Qué receptor Fc de las inmunoglobulinas (Ig) es el más potente para reclutar neutrófilos?	A) Fc-alfa-RI. B) Fc-gamma-Rs. C) Fc-epsilon. D) Ninguno es específico.
5	¿Cuál de estas asociaciones de fármacos parece vincularse con una mayor supervivencia libre de progresión con un adecuado perfil de toxicidad en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)?	A) Carboplatino, pemetrexed y gemcitabina. B) Carboplatino, pemetrexed y bevacizumab. C) Carboplatino, gemcitabina y ciclofosfamida. D) No se utilizan derivados del platino en estos enfermos.
6	¿Cuáles de las siguientes constituyen ventajas de evitar el vaciamiento axilar en pacientes con cáncer de mama y biopsias negativas de ganglio centinela?	A) Internaciones más breves. B) Menor frecuencia de complicaciones como linfedema. C) Mejor calidad de vida. D) Todas son correctas.
7	¿Cuál de las siguientes terapéuticas ha demostrado ser ventajosa en términos de supervivencia global en los metanálisis que evaluaron el tratamiento del cáncer pancreático avanzado?	A) La gemcitabina como monoterapia. B) La gemcitabina asociada a la capecitabina o al erlotinib. C) La gemcitabina asociada al bevacizumab o al cetuximab. D) El tratamiento de sostén.
8	¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta respecto del tratamiento combinado con cisplatino y pemetrexed en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas?	A) Se asocia con un perfil de seguridad mejor que la combinación de gemcitabina y cisplatino. B) Es más eficaz que la combinación de gemcitabina y cisplatino. C) Se asocia con la menor incidencia de efectos adversos en pacientes con tumores de células escamosas. D) Todas son correctas.
9	¿Cuál de las siguientes es una toxicidad limitante de dosis para el pemetrexed?	A) La neutropenia. B) La mucositis. C) La diarrea. D) Todas son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	En el disgerminoma.	El disgerminoma presenta compromiso bilateral en el 10% al 15% de los casos. Esta situación es rara en el resto de los tumores de células germinales del ovario.	A
2	Resultan en la detección tardía en un número de casos.	Al cumplir con estas recomendaciones estrictamente, entre el 17% y el 28% de los casos de cáncer colorrectal se detectarían en forma tardía.	A
3	La reversibilidad de la ablación no quirúrgica.	Los análogos de LHRH provocan una disminución de la producción de la hormona endógena con abolición de la función ovárica, que resulta reversible con la suspensión del tratamiento, a diferencia de lo que ocurre con la ooforectomía laparoscópica.	A
4	Fc-alfa-RI.	La fracción Fc-alfa-RI es el receptor de neutrófilos más potente para desencadenar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.	A
5	Carboplatino, pemetrexed y bevacizumab.	En virtud de su elevada eficacia y su baja toxicidad, el tratamiento combinado con carboplatino, bevacizumab y pemetrexed parece ser una opción ideal para futuras líneas de investigación en los enfermos con formas avanzadas de CPCNP no escamoso.	B
6	Todas son correctas.	Todas las mencionadas son consideradas ventajas de evitar el vaciamiento axilar, derivadas del uso del procedimiento de realizar biopsias de ganglio centinela antes del tratamiento quirúrgico principal.	D
7	La gemcitabina asociada a la capecitabina o al erlotinib.	Varios estudios de fase III y metanálisis demostraron la superioridad de estas drogas a la gemcitabina en comparación con la gemcitabina como monoterapia.	B
8	Se asocia con un perfil de seguridad mejor que la combinación de gemcitabina y cisplatino.	La combinación de pemetrexed y cisplatino se asocia con un supervivencia libre de toxicidad grado 3 y 4 más prolongada que el esquema de cisplatino y gemcitabina.	A
9	Todas son correctas.	Todas las mencionadas son toxicidades limitantes de dosis para el pemetrexed.	D