

Colección

# Trabajos Distinguidos

serie **Oncología**

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

Volumen 20, Número 2, Enero 2010

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

### Artículos originales

- A - Recanalización de Obstrucciones Tumorales Rectocolónicas Mediante la Inserción Endoscópica de Prótesis Metálicas Autoexpandibles**  
*Jesús García-Cano, SIIC*.....2

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

- 1 - Supervivencia Libre de Progresión Significativamente más Prolongada con el Paclitaxel-nab en Comparación con el Docetaxel como Terapia de Primera Línea en el Cáncer de Mama Metastásico**  
*Gradishar W, Krasnojn D, Bhar P y colaboradores*  
*Journal of Clinical Oncology*  
 27(22):3611-3619, Ago 2009.....7
- 2 - Factores Pronósticos y Predictores en un Ensayo Aleatorizado de Fase III que Compara Cisplatino y Permetrexed con Cisplatino y Gemcitabina para el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Avanzado**  
*Syrgos K, Vansteenkiste J, Scagliotti G y col.*  
*Annals of Oncology* Oct 2009.....9
- 3 - Seguridad y Eficacia del Sunitinib en Pacientes con Carcinoma Hepatocelular Avanzado: Estudio de Fase II, Multicéntrico y Abierto**  
*Faivre S, Raymond E, Cheng A y col.*  
*Lancet Oncology* 10(8):794-800, Ago 2009.....10
- 4 - Frecuencia Elevada de Neumonitis por Radiación en los Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Localmente Avanzado Tratados Simultáneamente con Radioterapia y Gemcitabina después de la Inducción con Gemcitabina y Carboplatino**  
*Arrieta O, Gallardo-Rincón D, De la Garza J y col.*  
*Journal of Thoracic Oncology*  
 4(7):845-852, Jul 2009.....12
- 5 - Marcadores Pronósticos y Predictivos Favorables para la Quimioterapia Adyuvante en los Estadios Iniciales del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas**  
*Custodio A, González-Larriba J, Díaz-Rubio E y col.*  
*Journal of Thoracic Oncology*  
 4(7):891-910, Jul 2009.....13
- 6 - Utilización de los Bisfosfonatos en el Mieloma Múltiple: Recomendaciones de un Panel de Expertos de la European Myeloma Network**  
*Terpos E, Sezer O, Sonneveld P y col.*  
*Annals of Oncology* 20(8):1303-1317, Ago 2009.....15
- 7 - Estudio de Fase II de Bevacizumab con Capecitabina y Radioterapia Concurrentes Seguido por un Tratamiento de Mantenimiento con Gemcitabina y Bevacizumab para el Cáncer Pancreático Localmente Avanzado...**  
*Crane C, Winter K, Willett C y col.*  
*Journal of Clinical Oncology*  
 27(25):4096-4102, Sep 2009.....18

- 8 - Estudio Aleatorizado de Fase III de Gemcitabina y Oxaliplatino versus Gemcitabina (Infusión de Dosis Fija) Comparado con Gemcitabina (Infusión de 30 Minutos) en Pacientes con Carcinoma Pancreático E6201: Investigación del Eastern Cooperative Oncology Group**  
*Poplin E, Feng Y, Benson A y col.*  
*Journal of Clinical Oncology*  
 27(23):3778-3785, Ago 2009.....19

### Novedades seleccionadas

- 9 - Describen las Complicaciones del Tratamiento de Supresión Androgénica en Ancianos**  
*Mohile S, Mustian K, Dale W y col.*  
*Critical Reviews in Oncology Hematology*  
 70(3):235-255, Jun 2009.....20
- 10 - Los Ancianos con Tumores del Estroma Gastrointestinal Tienen una Evolución similar a los Jóvenes**  
*Tham C, Poon D, Foo K y col.*  
*Critical Reviews in Oncology Hematology*  
 70(3):256-261, Jun 2009.....23
- 11 - La Quimioterapia no Modificaría la Evolución en la Mayoría de las Mujeres con Cáncer de Mama Avanzado**  
*Barrios C, Sampaio C, Vinholes J, Caponero R*  
*Annals of Oncology* 20(7):1157-1162, Jul 2009.....24

- Contacto Directo..... 27  
 Autoevaluaciones de Lectura,  
 Respuestas Correctas..... 28

### Conexiones Temáticas

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

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





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

  
Información adicional en  
www.siicsalud.com

  
Artículo completo en  
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Científico  
**Daniel Lewi**

### Comité de Expertos en Oncología

(en actualización)

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

### Fuentes Científicas

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

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

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

# A - Recanalización de Obstrucciones Tumoraes Rectocolónicas Mediante la Inserción Endoscópica de Prótesis Metálicas Autoexpansibles



Jesús García-Cano, Columnista Experto  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Médico Adjunto de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Luz, Servicio Regional de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM), Cuenca, España

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/autorb.php/96434](http://www.siicsalud.com/dato/autorb.php/96434)

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*Self-expanding metal stents are being increasingly used to solve malignant colonic obstruction. Either Patients can undergo scheduled surgery, or the stent can serve as a definitive palliative treatment in unfit surgical patients. We present the experience with such technique in our hospital, a level II center within the Spanish National Health Service during a six years period (2002-2007). Colonic obstruction tried to be solved by means of endoscopically inserted stents in 83 occasions on 80 patients. Technical success in stent insertion was achieved in 80 attempts (96.4%) and good clinical results were reached in 78 occasions (94%). Both endoscopy and fluoroscopy were employed 37 (44.5%) times and only endoscopy in the remaining 46 (55.5%). 52 (63%) patients underwent scheduled surgery and the stent serve as a definitive palliative treatment in the rest. There were 14 (17%) complications, the most severe one was a perforation that caused patient's death (mortality 1.2%). In conclusion, endoscopic insertion of stents appears to be a safe and effective method for the initial management of colonic obstruction.*

### Introducción

La obstrucción es un fenómeno patológico común a todos los órganos tubulares del organismo. Las consecuencias fisiopatológicas varían, lógicamente, según el lugar anatómico en que se produzca el fenómeno obstructivo.

Desde hace años, el avance de la tecnología ha permitido utilizar distintos materiales para fabricar lo que se denominan prótesis metálicas autoexpansibles (PMA) o *stents*. Las PMA son unos tubos cilíndricos, en forma de malla, de distintas longitudes y anchuras, que tienen la característica de poder insertarse plegadas. Esta propiedad permite atravesar estenosis muy importantes, sin que sea preciso dilatarlas previamente en la mayoría de las ocasiones. Una vez dentro de la zona obstruida, mediante un mecanismo de liberación, las PMA se abren, consiguiendo un diámetro suficiente para recanalizar la zona estenosada.

### Resumen

Las prótesis metálicas autoexpansibles se están utilizando cada vez con más frecuencia para resolver la obstrucción colónica tumoral. Después, los pacientes pueden ser intervenidos de forma programada o bien, en casos no aptos para la cirugía, la prótesis sirve como tratamiento paliativo definitivo. En nuestra experiencia con esta técnica en un hospital de nivel II del Sistema Español Nacional de Salud durante un período de 6 años (2002-2007), se trató de resolver la obstrucción colónica en 83 ocasiones a 80 pacientes, mediante la inserción endoscópica de prótesis. La inserción fue técnicamente posible en 80 intentos (96.4%) y se obtuvo un buen resultado clínico en 78 ocasiones (94%). Se utilizó endoscopia y fluoroscopia 37 veces (44.5%) y en las 46 (55.5%) restantes, sólo endoscopia. Se operó de forma programada a 52 pacientes (63%) y la prótesis se consideró un tratamiento paliativo definitivo en el resto. Hubo 14 (17%) complicaciones. La más grave fue una perforación colónica que llevó al fallecimiento de un paciente (mortalidad: 1.2%). Como conclusión, la inserción endoscópica de prótesis parece un método seguro y eficaz en el tratamiento inicial de la obstrucción colónica tumoral.

Las PMA –con modificaciones según el lugar anatómico– se utilizan para recanalizar la obstrucción de estructuras tubulares como las coronarias, la tráquea o gran parte del tubo digestivo y de la vía biliar.<sup>1</sup> La inserción por parte de los endoscopistas de prótesis digestivas en el esófago,<sup>2</sup> en el área gastroduodenal<sup>3</sup> y en el colon<sup>4</sup> constituye, junto con la endoscopia biliopancreática (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE]) el exponente principal del intervencionismo endoscópico digestivo.<sup>5</sup>

En 1991 se describió por primera vez la utilización de una PMA para paliar la obstrucción colónica aguda.<sup>6</sup> Desde entonces ha habido mejoras tecnológicas en los *stents*. Han aparecido modelos específicamente diseñados para recanalizar las obstrucciones tumorales rectocolónicas y también ha aumentado su utilización por parte de los endoscopistas.<sup>7</sup>

Las PMA en el colon permiten resolver la obstrucción inicialmente. Después, tras la evaluación clínica, el paciente puede ser intervenido de su neoplasia en forma programada

**Participó de la investigación:** Lourdes Taberna Arana, Hospital Virgen de la Luz, Servicio Regional de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM), Cuenca, España.

o bien, si no es apto para la cirugía, la prótesis puede servir como tratamiento paliativo definitivo.<sup>8</sup>

**Métodos de inserción de las prótesis en el colon**

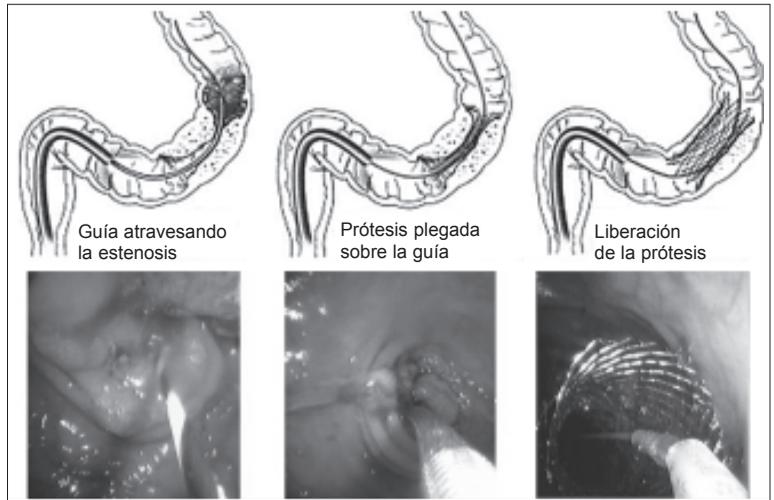
Tras el diagnóstico clínico y radiológico de la obstrucción colónica se realiza una colonoscopia en la se que intenta insuflar la menor cantidad de aire posible. Una vez diagnosticada la obstrucción de origen tumoral se toman habitualmente biopsias y, de acuerdo con el equipo de cirugía, se valora su resolución por medio de una PMA. El paso más determinante para insertar una PMA es lograr atravesar la estenosis tumoral con una guía y situarla más allá de la neoplasia, en tejido sano. Sobre esta guía irá la prótesis plegada, que se abrirá después dentro del tumor, recanalizando así la obstrucción. Para tener la seguridad de que la guía estaba correctamente situada se pueden emplear, básicamente, dos técnicas.

**Fluoroscopia**

Cuando la PMA se coloca en la sala de radiología, se sitúa el colonoscopio con canal terapéutico en la parte más distal del tumor. Se pasa una guía de 0.035 pulgadas de diámetro (0.875 mm), con punta hidrofílica atraumática, a través del canal de trabajo del colonoscopio, con la intención de atravesar todo el segmento estenosado. La confirmación de que la guía ha pasado la estenosis se obtiene por fluoroscopia. Además, sobre la guía se introduce un catéter biliar de los utilizados en la CPRE y por medio de la inyección de contraste se delinea la obstrucción. Se retira después el catéter y, siempre sobre la guía, se inserta la prótesis. Una vez que la PMA se coloca dentro de la estenosis, comienza a abrirse gradualmente, hasta dejarla situada correctamente, con los extremos proximal y distal en la zona colónica sana. Algunas de las prótesis comerciales que pueden insertarse a través del canal de trabajo del colonoscopio terapéutico (ATCTCT) son Wallstent® –de acero inoxidable–, y las de nitinol: Wallflex®, Niti-S® y Hanaro®. Las prótesis Ultraflex® Precision® (también de nitinol) no pueden colocarse ATCTCT por ser, todavía plegadas, de calibre mayor que el del canal. Por lo que, una vez pasada la guía, se retira el endoscopio (dejando la guía dentro de la estenosis). Sobre la guía se pasa la prótesis y su liberación se monitorea con el endoscopio en paralelo y con fluoroscopia (Figura 1).

**Endoscopio de calibre muy fino**

El endoscopio de calibre muy fino (ECMF) es capaz de atravesar la estenosis (Figura 2). La dificultad que tienen muchos gastroenterólogos para disponer de una sala de radiología para realizar intervenciones endoscópicas ha llevado a desarrollar técnicas que puedan suplir la seguridad que da la fluoroscopia. Existen varios modelos de endoscopios de calibre muy pequeño que pueden atravesar muchas estenosis colónicas (al menos en el recto y sigma más distal). Según la técnica descrita por nosotros previamente,<sup>9</sup> una vez atravesado el tumor con un endoscopio de 6 mm de diámetro (Pentax EG-1870 K®) se deja colocada una guía a través del canal de trabajo del ECMF. A continuación, se retira el ECMF, dejando la guía más allá de la estenosis. Esta guía puede después insertarse de manera retrógrada en el colonoscopio terapéutico y



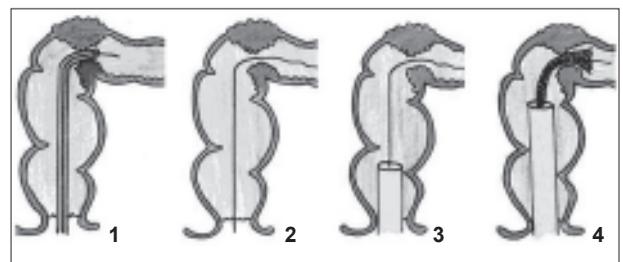
**Figura 1.** En la parte superior se observa un esquema de los pasos para la inserción de una prótesis metálica autoexpansible, por dentro del canal de trabajo de un endoscopio terapéutico, para recanalizar una obstrucción tumoral en el colon. En la parte inferior se encuentran las correspondientes imágenes endoscópicas. Las maniobras para la inserción se controlan por endoscopia y fluoroscopia.

colocar con seguridad sobre ella una PMA a través de su canal de trabajo o bien deslizar con la guía una prótesis que no pueda introducirse ATCTCT y monitorear su liberación con un endoscopio en paralelo.

Cuando no se dispone de fluoroscopia ni de ECMF, la sensación táctil del endoscopista de que la guía ha pasado libremente, y la ausencia de imágenes en la pantalla del videoendoscopio de que la guía se vuelva, pueden utilizarse para colocar una PMA. No obstante, no existe la seguridad absoluta de que la guía esté correctamente colocada. Es éste un riesgo que puede asumirse ponderando las circunstancias concretas de cada caso. Si no se ha utilizado fluoroscopia deben hacerse radiografías al final del procedimiento (Figura 3).

En nuestra experiencia, hemos utilizado PMA sin cubierta sobre la malla. Esto facilita que el tumor penetre en las celdas metálicas y se disminuye la posibilidad de migración. No obstante, el tumor puede crecer, con el tiempo, por dentro y obstruir la prótesis.

Tras la inserción de las PMA, el enfermo se mantiene internado para completar el estudio. En los días sucesivos se debe comprobar su mejoría clínica y vigilar la existencia de



**Figura 2.** Si no se dispone de fluoroscopia: (1) la estenosis puede atravesarse con un endoscopio de calibre muy fino. (2) A continuación se deja una guía más allá del tumor y se retira el endoscopio. (3) La guía se introduce de manera retrógrada en el canal de trabajo de un endoscopio terapéutico. (4) Sobre esta guía se desliza una prótesis tal como se describe en la Figura 1. El método está descrito en: García-Cano J. Use of an ultrathin endoscope to allow endoscopic insertion of enteral wallstents without fluoroscopic monitoring. Dig Dis Sci 51:1231-35, 2006, y en: García-Cano et al. Use of an ultrathin endoscope to insert self-expanding metal stents in tumoral strictures of the Rectosigmoid without fluoroscopy. Gastrointest Endosc AB258, 2007.

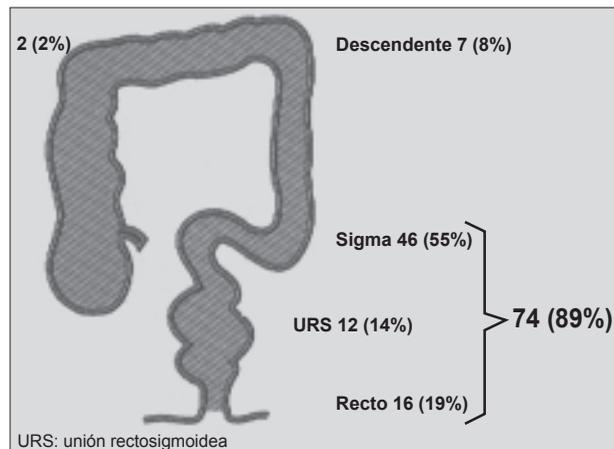


**Figura 3.** Prótesis de nitinol Wallflex tras su inserción en una neoplasia colónica obstructiva en el ángulo rectosigmoideo.

posibles complicaciones. Puede considerarse éxito clínico la resolución del síndrome de obstrucción colónica tras la inserción de la prótesis, sin complicaciones importantes que precisen, por ejemplo, cirugía.

#### Resultados de la inserción de prótesis colónicas

En nuestra experiencia, desde mayo de 2002 hasta marzo de 2008 (71 meses, casi 6 años), se intentó resolver la obstrucción colónica tumoral mediante la inserción de PMA en 83 ocasiones en 80 pacientes, lo que hace una media de aproximadamente un intento de inserción (exactamente 1.16) al mes. Los pacientes eran 52 (63%) hombres y 31 (37%) mujeres. Como se observa en la Figura 4, la gran mayoría de las obstrucciones se encontraban en el rectosigma. Excepto un tumor ovárico, el resto de los pacientes presentaban adenocarcinomas primitivos del colon. En 37 ocasiones (44.5%) se utilizó endoscopia y fluoroscopia. En las 46 (55.5%) restantes, sólo endoscopia, principalmente el método del endoscopio de calibre fino. Casi todos los procedimientos (80 [96.4%]) se realizaron con éxito. Dos pacientes en los que no pudo insertarse la PMA fueron intervenidos de urgencia, y en el tercero, una paciente de 94 años, se decidió administrar tan sólo tratamiento paliativo. En las 80 ocasiones en que pudo insertarse una prótesis se utilizaron: a través del canal de trabajo de un colonoscopio terapéutico: 41 Wallflex® (de 6 o 9 cm de longitud y 25 mm de diámetro máximo una vez abiertas del todo), 31 Wallstent® (6 o 9 cm de longitud y 22 mm de diámetro abiertas), 3 Niti-S® (8 cm de longitud y 20 mm de diámetro) y una Hanaro® (11 cm de longitud y 22 mm de diámetro). Se insertaron también 4 Ultraflex® Precision, que no caben por el canal de trabajo del endoscopio, controlándose su liberación con el endoscopio en paralelo. Se obtuvo una resolución completa de la obstrucción en 78 ocasiones (94%). La mayoría de los pacientes que no recuperaron por completo el tránsito intestinal se debió a carcinomatosis peritoneal. Tras evaluarse la extensión de la enfermedad, se intervino de forma programada a 52 (63%) de los pacientes. En el resto, la prótesis se consideró un tratamiento paliativo definitivo. Las complicaciones fueron 14 (17%): dos perforaciones (una causó el fallecimiento del paciente [mortalidad 1.2%]), dos bacteriemias, una fístula colovesical, tenesmo en tres pacientes, cuatro prótesis migraron y dos se obstruyeron.



**Figura 4.** Localización y porcentaje de las estenosis tumorales colónicas.

#### Comentarios sobre la recanalización de las obstrucciones tumorales mediante prótesis

La obstrucción aguda del colon forma parte del síndrome de abdomen agudo y debe resolverse con urgencia. Tradicionalmente, la única opción de tratamiento era la cirugía.

La morbimortalidad de los pacientes intervenidos por obstrucción colónica aguda es elevada. Uno de los factores que más influye en las complicaciones de la cirugía es la deficiente preparación del colon. Los pacientes suelen tener una retención importante de heces que conlleva, con frecuencia, la contaminación del campo quirúrgico. Además, con la distensión progresiva del intestino grueso, se producen bacteriemias. El sigma es el lugar anatómico donde con más frecuencia se localiza la obstrucción. Las causas más frecuentes son los tumores y procesos benignos como la diverticulitis.

El procedimiento quirúrgico habitual suele ser una colostomía de descarga, en primer lugar, y meses después, si es posible, la reconstrucción del tránsito colónico normal.

Sin embargo, el enfoque terapéutico de la obstrucción colónica aguda ha cambiado progresivamente desde que, en 1991, se describió por primera vez la utilización de una PMA para paliar la obstrucción.<sup>6</sup> En un estudio de Martínez Santos y col.<sup>10</sup> se comparó el tratamiento quirúrgico tradicional de la obstrucción colónica tumoral con el de la inserción de PMA. En los pacientes en que la obstrucción se resolvió inicialmente con PMA y se realizó cirugía programada posterior, se demostró una menor incidencia de complicaciones graves y una disminución de la estadía hospitalaria. Además, en 48 (37%) pacientes en los que se insertó una PMA, el estudio de extensión recomendó no operar. La prótesis se consideró como tratamiento paliativo definitivo y se evitaron, por tanto, las intervenciones quirúrgicas.

La media mensual de inserción de PMA en las series publicadas es de 0.77.<sup>11</sup> La experiencia actual en nuestro centro, con una tasa de algo más de un intento de inserción mensual, es muy aceptable. Además, es preciso tener en cuenta que nuestro Hospital se encuadra en el nivel II dentro del Sistema Español Nacional de Salud (quizás un *community hospital* en la terminología anglosajona), mientras que la mayoría de los trabajos publicados están realizados en grandes centros. Probablemente, la confianza de los cirujanos con los que trabajamos en la descompresión

colónica por medio de PMA es la que ha propiciado la proliferación de esta técnica en nuestro centro.

La inserción endoscópica de una PMA, dentro de la dificultad que toda técnica de intervencionismo comporta, nos parece un procedimiento más sencillo que, por ejemplo, la CPRE,<sup>12</sup> y con una curva de aprendizaje más corta. De todos modos, pensamos que para obtener unas tasas de éxito aceptables (superiores en general al 90%) es preciso tener una dedicación especial por parte de los médicos y del personal auxiliar de endoscopias.

En nuestra opinión, la inserción endoscópica de las prótesis debería hacerse siempre con control fluoroscópico. No obstante, los gastroenterólogos tienen frecuentemente dificultades para utilizar equipos radiológicos adecuados. Hasta que este problema pueda solucionarse, quizás el ECMF puede ser un método alternativo<sup>9</sup> en obstrucciones de recto y sigma.

Las complicaciones graves son pocas, aunque si se produce una perforación colónica durante la inserción se necesita una intervención urgente y, lógicamente, en muy malas condiciones. La migración o la obstrucción pueden solucionarse fácilmente en forma endoscópica. En tres de nuestros pacientes, la dilatación del tumor realizada por la prótesis impidió la reaparición de un síndrome obstructivo, a pesar de haber migrado, y no fue preciso insertar una nueva. Quizá debería considerarse el emplear siempre una

cobertura antibiótica para evitar una bacteriemia, como ocurrió en dos de nuestros pacientes. Sin embargo, no hay consenso generalizado sobre la antibioticoterapia profiláctica al insertar prótesis.

En resumen, en nuestra experiencia, las PMA colónicas permiten recanalizar la obstrucción aguda, restableciendo el tránsito intestinal por medio de una técnica mínimamente invasiva y con pocas complicaciones graves. Después, si el paciente es operable, la intervención puede realizarse de forma programada, evitando por tanto, muchas veces, la colostomía de descarga inicial. Actualmente, la descompresión inicial de la obstrucción por medio de una PMA y la cirugía laparoscópica posterior del tumor son una opción prometedora.<sup>13</sup> Si, por el contrario, el paciente es inoperable, la prótesis sirve para paliar, de forma definitiva, la obstrucción.

Por la buena experiencia obtenida en éste y otros trabajos anteriores,<sup>14</sup> la inserción de prótesis metálicas autoexpandibles podría considerarse, en general, como el tratamiento inicial de la obstrucción colónica, especialmente a nivel del colon izquierdo (recto-sigma-descendente), lugar donde asientan con mayor frecuencia los tumores del intestino grueso.<sup>15</sup> Habría, pues, que reorganizar los recursos sanitarios para que los pacientes puedan beneficiarse, en el momento que lo necesiten, de la inserción de PMA por equipos con experiencia.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 15/4/2008 - Aprobación: 1/11/2008

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

## Bibliografía

1. Baron TH. Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstructions of the gastrointestinal tract. *New Engl J Med* 344:1681-87, 2001.
2. García-Cano J. Endoscopic insertion of oesophageal stents without fluoroscopic guidance. *Scand J Gastroenterol* 40:1132-3, 2005.
3. García-Cano J, Jimeno C, Viñuelas M, et al. Palliation of malignant gastric outlet obstruction by means of endoscopically inserted self-expanding metal stents. A community Hospital experience. *Endoscopy* 39(Suppl I):A189, 2007.
4. García-Cano J, Sánchez-Manjavacas N, Gómez Ruiz CJ, et al. Inserción endoscópica de prótesis metálicas autoexpandibles en obstrucciones tumorales del colon. *Gastroenterol Hepatol* 29:610-5, 2006.
5. García-Cano Lizcano J, Taberna Arana L. Terapéutica biliar endoscópica en pacientes con 90 o más años de edad. *Salud(i)Ciencia* 12(4):8-10, 2004.
6. Dohmoto M. New method: endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endosc Dig* 3:1507-12, 1991.
7. García-Cano J, González-Huix F, Juzgado D, et al. Use of self-expanding metal stents to treat malignant colorectal obstruction in general endoscopic practice (with videos). *Gastrointest Endosc* 64:914-20, 2006.
8. Targownik LE, Spiegel BM, Sack J, et al. Colonic stent vs emergency surgery for management of acute left-sided malignant colonic obstruction: a decision analysis. *Gastrointest Endosc* 60:865-74, 2004.
9. García-Cano J. Use of an ultrathin endoscope to allow endoscopic insertion of enteral wallstents without fluoroscopic monitoring. *Dig Dis Sci* 51:1231-35, 2006.
10. Martínez-Santos C, Lobato RF, Fradejas JM, et al. Self-expandable stent before elective surgery vs. emergency surgery for the treatment of malignant colorectal obstructions: comparison of primary anastomosis and morbidity rates. *Dis Colon Rectum* 45:401-6, 2002.
11. García-Cano J. Endoscopic insertion of self-expanding metal stents as first step to treat malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 100:1203-4, 2005.
12. García-Cano Lizcano J, González Martín JA. Adiestramiento en la canulación de la vía biliar mediante Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). *Gastroenterol Hepatol* 23:404-405, 2000.
13. Balague C, Targarona EM, Sainz S, et al. Minimally invasive treatment for obstructive tumors of the left colon: endoluminal self-expanding metal stent and laparoscopic colectomy. Preliminary results. *Dig Surg* 21:282-6, 2004.
14. Alcántara M, Serra X, Bombardó J, et al. Colorectal stenting as an effective therapy for preoperative and palliative treatment of large bowel obstruction: 9 years' experience. *Tech Coloproctol* 11(4):316-22, 2007.
15. Rodríguez-Gómez SJ, Martín-Gómez C, Aleixos-Zuriaga M, et al. Estudio epidemiológico del cáncer colorrectal en la provincia de Zamora: comparación entre los años 1996 y 2003. *Gastroenterol Hepatol* 29:117-121, 2006.

# 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 - Supervivencia Libre de Progresión Significativamente más Prolongada con el Paclitaxel-nab en Comparación con el Docetaxel como Terapia de Primera Línea en el Cáncer de Mama Metastásico

Gradishar W, Krasnojon D, Bhar P y colaboradores

Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago; Abraxis BioScience, Los Angeles, EE.UU.; City Oncology Hospital, Moscú, Rusia

[Significantly Longer Progression-Free Survival with nab-Paclitaxel Compared with Docetaxel as First-Line Therapy for Metastatic Breast Cancer]

Journal of Clinical Oncology 27(22):3611-3619, Ago 2009

*El paclitaxel-nab administrado una vez por semana podría representar una alternativa válida al docetaxel, cada 3 semanas, como terapia de primera línea para las pacientes con cáncer de mama metastásico.*

Los taxanos –paclitaxel y docetaxel– representan la terapia de primera línea para el cáncer de mama metastásico (CMM); también se los utiliza como adyuvantes en la enfermedad precoz. Sin embargo, el índice de supervivencia a los 5 años sólo es cercano al 20%, con una mediana de supervivencia de 2 a 3 años. Esta evolución pone de manifiesto la necesidad de disponer de otras alternativas de tratamiento, más eficaces. Un estudio realizado por el *Cancer and Leukemia Group B (CALGB)* no reveló mayor eficacia en relación con el aumento de la dosis del paclitaxel, base de solvente (paclitaxel-sb); sin embargo, la toxicidad fue sustancialmente mayor. En cambio, el *Anglo-Celtic IV* reveló que la actividad antitumoral del paclitaxel-sb está asociada con el esquema de dosificación: el paclitaxel-sb administrado semanalmente se asoció con un índice mayor de respuesta que el esquema con aplicaciones cada 3 semanas. Sin embargo, el tiempo hasta la progresión (TP) y la supervivencia global (SG) no fueron diferentes. Por el contrario, en otra investigación, el paclitaxel-sb una vez por semana se acompañó de un mejor TP y SG y con un mayor índice de respuesta.

Todavía no se dispone de información precisa acerca del mejor esquema de terapia para el CMM. Una comparación directa del docetaxel y del paclitaxel, administrados cada 3 semanas, reveló una mayor eficacia en las pacientes tratadas con docetaxel. Empero, este fármaco también se acompañó de una toxicidad más alta. A diferencia de los resultados con el paclitaxel-sb, la administración de docetaxel cada 3 semanas –en comparación con el tratamiento semanal– se asoció con mayores índices de respuesta.

El paclitaxel-nab es una forma del fármaco estabilizado con albúmina; se creó con la finalidad de reducir la toxicidad asociada con el vehículo que se utiliza con el paclitaxel-sb. Los estudios preclínicos en animales revelaron que el paclitaxel-nab se asocia con una mayor eficacia antitumoral, respecto del paclitaxel-sb. Por su parte, en un ensayo clínico de fase III, el paclitaxel-nab se asoció con mayor índice de respuesta global (IRG), con TP más prolongado y con mayor SG en comparación con lo observado con paclitaxel-sb. Otro trabajo confirmó la excelente actividad antitumoral del paclitaxel-nab administrado en forma semanal. Los estudios previos han demostrado que

para el docetaxel, el esquema de administración cada 3 semanas se asocia con una mayor eficacia mientras que para el paclitaxel-sb, el régimen de administración semanal sería más ventajoso. Sin embargo, por ahora no se estableció el esquema óptimo de dosificación del paclitaxel-nab. El objetivo de este trabajo fue comparar la eficacia y la seguridad de tres esquemas de terapia con paclitaxel-nab y el tratamiento con docetaxel, administrado en la dosis estándar máxima.

#### Pacientes y métodos

El estudio abarcó pacientes de 18 años o más con adenocarcinoma de mama en estadio IV, confirmado anatomopatológicamente, con un estado general de 0 a 2 puntos según el *Eastern Cooperative Oncology Group* y sin antecedente de quimioterapia para CMM. Sólo se incluyeron pacientes con neuropatía sensitiva grado 1 o inferior. Se permitió la quimioterapia adyuvante previa cuando se hubo efectuado al menos un año antes. Se excluyeron las enfermas tratadas con inmunoterapia o con terapia hormonal y las pacientes con metástasis en el parénquima cerebral, con insuficiencia cardíaca clase II a IV o con otra neoplasia en los últimos 5 años.

La investigación tuvo un diseño abierto, aleatorizado de fase II. Las participantes fueron asignadas a uno de los siguientes 4 esquemas de tratamiento: paclitaxel-nab en infusión de 30 minutos (300 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas; 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas o 150 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas) o docetaxel en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, con infusión intravenosa de una hora. Las pacientes tratadas con docetaxel también recibieron corticoides por vía oral durante 3 días, desde el día previo a la infusión. En todos los grupos, el paclitaxel-nab y el docetaxel se administraron en la dosis máxima tolerada.

El parámetro primario de eficacia fue el IRG: porcentaje de pacientes que logró la respuesta completa o la respuesta parcial según los criterios del *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el índice de control de la enfermedad (ICE), la enfermedad estable durante 16 semanas o más, la supervivencia libre de progresión (SLP), la duración de la respuesta y la supervivencia. Los parámetros de seguridad consistieron en la incidencia de efectos adversos, de efectos adversos relacionados con el tratamiento y de efectos adversos graves.

La actividad antitumoral se valoró cada 8 semanas, independientemente del esquema de tratamiento. Las pacientes continuaron con el esquema de terapia programado a menos que tuvieran indicios de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La confirmación del IRG, del ICE y de la SLP incluyó una valoración radiológica independiente; el profesional a cargo desconocía las restantes características de la enferma. La toxicidad se clasificó según el *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Las diferencias entre los grupos en el IRG y en el ICE se analizaron con pruebas Cochran-Mantel-Haenszel. Se aplicaron curvas de Kaplan-Meier para conocer la SLP.

#### Resultados

Entre 2005 y 2006 se incluyeron 302 pacientes; 300 de ellas integraron la muestra para el análisis de la eficacia y de la seguridad. La edad promedio fue de 54 años; el 83% tenía

menos de 65 años. Las características basales fueron semejantes en los 4 grupos. La mayoría de las enfermas presentaba metástasis viscerales y un estado general de 1 punto o menos. El 43% había recibido quimioterapia con anterioridad y el 10% tenía neuropatía grado 1 antes de comenzar el tratamiento.

Según la revisión radiológica independiente, los esquemas con paclitaxel-nab en dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> y 100 mg/m<sup>2</sup> se asociaron con un mayor IRG respecto del tratamiento con docetaxel (49%, 45% y 35%, respectivamente). Sin embargo, las diferencias no fueron significativas. La tendencia a favor del paclitaxel también se constató en la valoración del investigador; la droga en dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> (74%;  $p < 0.001$ ) y de 100 mg/m<sup>2</sup> (63%;  $p = 0.002$ ) fue superior al docetaxel (39%). El paclitaxel-nab en dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas y el docetaxel no fueron diferentes en términos del IRG.

El ICE fue significativamente mayor en las enfermas que recibieron paclitaxel-nab en comparación con las que fueron tratadas con docetaxel. La valoración del ICE por el radiólogo favoreció los esquemas de paclitaxel, 150 mg/m<sup>2</sup> (80%;  $p = 0.017$ ) y 100 mg/m<sup>2</sup> (75%,  $p = 0.009$ ), respecto del docetaxel (58%). La valoración efectuada por el investigador confirmó los resultados: 91%;  $p = 0.005$ ; 83%;  $p = 0.009$  y 69%, respectivamente. Asimismo, según la respuesta del radiólogo, el paclitaxel en dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas fue más eficaz que el docetaxel (68% y 58%, respectivamente; diferencia no significativa).

El tratamiento con paclitaxel en dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> por semana se asoció con una mayor SLP respecto del docetaxel en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, a juzgar por la valoración del radiólogo independiente (mediana de 12.9 meses y de 7.5 meses, respectivamente;  $p = 0.0065$ ; *hazard ratio* [HR] de 0.495) y del investigador (mediana de 14.6 meses y de 7.8 meses en igual orden;  $p = 0.012$ ; HR de 0.568). La valoración radiológica también favoreció al paclitaxel en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> por semana en la SLP (más de 5 meses) en comparación con docetaxel. Sin embargo, esta diferencia no fue confirmada por la valoración del investigador. En el grupo del paclitaxel-nab en dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, la mediana de la SLP fue mayor de la que se observó con el docetaxel, tanto en la valoración del radiólogo (mediana de 11 y de 7.5 meses) como en la del investigador (mediana de 10.9 meses y de 7.8 meses). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La alopecia, la neuropatía sensitiva, la neutropenia, la fatiga y la artralgia fueron los efectos adversos relacionados con el tratamiento más comunes. La neutropenia fue más frecuente y más grave en las pacientes que recibieron docetaxel. La neutropenia grado 4 fue significativamente más común en las enfermas tratadas con docetaxel (75%) en comparación con las pacientes que recibieron paclitaxel-nab 100 mg/m<sup>2</sup> por semana; 150 mg/m<sup>2</sup> por semana o 300 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (5%, 9% y 5%, respectivamente;  $p < 0.001$  en las tres comparaciones). La neutropenia febril también fue más común en el grupo del docetaxel (8% en comparación con 1% en cada grupo asignado al paclitaxel-nab). La incidencia de neuropatía sensitiva fue semejante en los 4 grupos de terapia; entre las pacientes asignadas al paclitaxel, la neuropatía fue más común en las que recibieron el fármaco cada 3 semanas y en las tratadas con 150 mg/m<sup>2</sup> por semana. La neuropatía sensitiva remitió más rápidamente después del tratamiento con paclitaxel-nab, en comparación con el docetaxel. La fatiga fue más común y más grave en las pacientes que recibieron docetaxel. La incidencia de artralgia (grado 1 o 2) fue semejante en las enfermas tratadas con docetaxel o con paclitaxel-nab en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> por semana (22% y 19%, respectivamente).

## Discusión

Los hallazgos de la investigación actual indican que el paclitaxel-nab en cualquier dosis, administrado en forma semanal se asocia con una mejor SLP (superior a los 5 meses)

respecto del docetaxel en la dosis estándar máxima cada 3 semanas, en las enfermas con CMM. Los resultados también sugieren que los dos esquemas semanales de paclitaxel se asocian con un mejor IRG respecto del docetaxel (45% a 49% en comparación con 35%). Más aun, el ICE fue significativamente mayor en las mujeres que recibieron cualquiera de las dosis del paclitaxel-nab por semana (75% a 80%) en comparación con las pacientes tratadas con docetaxel (58%). La mayor eficacia también se acompañó de un mejor perfil de seguridad, con una menor incidencia de neutropenia febril y de fatiga. La neuropatía se recuperó más rápidamente en las pacientes asignadas al paclitaxel.

A juzgar por la valoración del radiólogo, los dos esquemas semanales del paclitaxel se asociaron con un IRG mayor que el docetaxel (49%, 45% y 35%) aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El mejor IRG con el esquema semanal, respecto del régimen cada 3 semanas, fue semejante al observado en el estudio de fase III que comparó el paclitaxel semanal y el paclitaxel cada 3 semanas; el fenómeno sugiere que el esquema de dosificación del fármaco puede influir en el índice de respuesta.

El IRG fue inferior según la valoración del radiólogo, respecto de la del investigador. Sin embargo, añaden los expertos, los radiólogos sólo evalúan los estudios de imágenes y no analizan la enfermedad palpable –nódulos cutáneos o ganglios linfáticos periféricos. Aun así, las dos valoraciones favorecieron al paclitaxel semanal, en términos del ICE, respecto del docetaxel. Recientemente, el *Southwest Oncology Group* sugirió que el ICE podría ser un mejor parámetro de supervivencia en los enfermos con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Igualmente, el ICE podría ser un mejor indicador pronóstico después del tratamiento con paclitaxel.

Las dos valoraciones revelaron que el paclitaxel-nab en dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> por semana se asoció con una mayor SLP (más de 5 meses) en comparación con la dosis estándar más alta del docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas). Según la valoración del radiólogo, el paclitaxel-nab semanal en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> también se asoció con una prolongación significativa de la SLP; este beneficio, sin embargo, no fue confirmado por la valoración del investigador. Las dos valoraciones fueron semejantes en términos de la mayor SLP (por encima de los 3 meses) en las pacientes tratadas con paclitaxel-nab en dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas en comparación con las enfermas que recibieron docetaxel; la diferencia, empero, no fue estadísticamente significativa. Los resultados en conjunto sugieren que estos dos taxanos podrían ejercer una actividad diferencial en términos de la SLP.

La información en conjunto sugiere que el paclitaxel-nab es superior en eficacia al docetaxel y al paclitaxel-sb; más aun, indica que los esquemas semanales son más eficaces. En conjunto, las tres dosis de paclitaxel-nab se asociaron con un mejor perfil de seguridad, respecto del docetaxel. La incidencia de neutropenia, neutropenia febril y de fatiga grado 3 o 4 fue más alta con el docetaxel que con cualquiera de los esquemas con paclitaxel. En cambio, la frecuencia de alopecia y de neuropatía sensitiva grado 3 o 4 fue comparable entre los grupos. Cabe mencionar, no obstante, que la neuropatía se recuperó más rápidamente en las enfermas tratadas con paclitaxel. El beneficio observado con el paclitaxel-nab estaría relacionado con la mayor disponibilidad intracelular del agente citotóxico. En los modelos con animales, la acumulación del paclitaxel en el tumor fue significativamente mayor con el paclitaxel-nab que con el paclitaxel-sb.

En conclusión, los hallazgos sugieren que el paclitaxel-nab administrado una vez por semana podría representar una alternativa válida al docetaxel como terapia de primera línea para las pacientes con CMM, afirman por último los expertos.

## 2 - Factores Pronósticos y Predictores en un Ensayo Aleatorizado de Fase III que Compara Cisplatino y Permetrexed con Cisplatino y Gemcitabina para el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Avanzado

Syrigos K, Vansteenkiste J, Scagliotti G y colaboradores

Athens School of Medicine, Atenas, Grecia; University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Bélgica; University of Turin, Turín, Italia

[Prognostic and Predictive Factors in a Randomized Phase III Trial Comparing Cisplatin-Permetrexed versus Cisplatin-Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer]

Annals of Oncology Oct 2009

*Los factores pronósticos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas incluyen el estadio de la enfermedad, el estado funcional, el sexo, el origen racial, el tabaquismo y el tipo histológico, y afectan de manera significativa la supervivencia de estos pacientes.*

Los ensayos clínicos suelen tratar de identificar factores pronósticos y predictores con el fin de optimizar el tratamiento de los enfermos. Los factores pronósticos se refieren a las características del paciente y de la enfermedad relacionadas con la supervivencia del sujeto, independientemente del tratamiento utilizado. Por otra parte, los factores predictores comprenden los marcadores clínicos, celulares y moleculares que permiten predecir la respuesta al tratamiento. En relación con el cáncer de pulmón, se han establecido criterios pronósticos clásicos, como el estadio de la enfermedad, el sexo, el estado funcional y la pérdida de peso. Sin embargo, las características histológicas no se han identificado como factores pronósticos o predictores en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio avanzado.

Se realizó un estudio clínico de fase III para comparar la eficacia del esquema convencional de cisplatino y gemcitabina (CG) con cisplatino y permetrexed (CP) en pacientes con CPCNP avanzado sin tratamiento previo. La eficacia del esquema CP mostró no inferioridad respecto de CG y se establecieron como factores pronósticos el estadio de la enfermedad, el estado funcional, el sexo, el origen racial, el tabaquismo y la histología del CPCNP. También se observó que este último parámetro fue predictor de la respuesta al esquema CP, pero no de la respuesta a la combinación CG. Los sujetos con carcinoma de células no escamosas tuvieron mejor supervivencia global con el esquema CP que con el CG, mientras que la situación inversa se aplicó para los pacientes con carcinoma de células escamosas. La histología no afectó la supervivencia en los individuos tratados con CG. A los datos de ese estudio se les aplicó un análisis estadístico minucioso para determinar los distintos factores pronósticos y predictores en esta cohorte.

### Pacientes y métodos

El estudio original incluyó pacientes con diagnóstico de CPCNP en estadio IIIB/IV, sin tratamiento previo, con una o más lesiones medibles, con un estado funcional de cero o uno, y con función conservada de los distintos órganos.

Los pacientes incluidos recibieron hasta 6 ciclos cada 21 días del siguiente esquema: 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino en el día 1 más 1 250 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina los días 1 y 8, o la misma dosis de cisplatino asociada con 500 mg/m<sup>2</sup> de permetrexed en el día 1. La aleatorización fue equilibrada de acuerdo con el estadio, el estado funcional, la presencia de metástasis cerebrales, el sexo y el medio de diagnóstico (por biopsia o por citología).

Para evaluar la eficacia del tratamiento se realizó un análisis por intención de tratar que incluyó todos los enfermos

aleatorizados. La supervivencia media se determinó utilizando curvas de Kaplan-Meier y la supervivencia global se analizó con el modelo de Cox ajustado por las variables que determinaron la aleatorización y el esquema de tratamiento administrado. También se analizaron las interacciones entre los diferentes factores, para determinar si la eficacia de alguno de los tratamientos tenía relación con alguno de los factores del paciente o de la enfermedad. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

### Resultados

Se incluyeron 1 725 pacientes con características adecuadamente equilibradas entre ambos grupos.

Al evaluar las interacciones entre las características y el tratamiento, la única variable que predijo la respuesta al tratamiento fue la histología; no se encontró asociación entre edad, sexo, origen racial, estadio de la enfermedad, tabaquismo, estado funcional y medio de diagnóstico. Respecto de las interacciones del tratamiento y la histología, la relación más significativa fue la de los tumores de células escamosas contra los de células no escamosas ( $p = 0.002$ ); los adenocarcinomas frente a los no adenocarcinomas tuvieron un valor de  $p = 0.032$ , mientras que los tumores de células grandes contra los de células no grandes tuvieron un valor de  $p = 0.077$ .

Para evaluar el papel del tipo histológico como factor pronóstico, se comparó la supervivencia de los pacientes según el subtipo histológico y según la rama de tratamiento asignada. En el grupo CP se observó una mayor supervivencia en los pacientes con adenocarcinoma que en los portadores de carcinoma de células grandes, y en estos que en los enfermos con carcinoma de células escamosas. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron valores de significación estadística. Con el esquema CG también se verificó una mayor supervivencia en los sujetos con adenocarcinoma, pero en este caso seguidos por los pacientes con carcinoma de células escamosas; los individuos con carcinoma de células grandes tuvieron la menor supervivencia.

Al analizar la supervivencia separando la población entre portadores de tumores de células escamosas y aquellos de tumores de células no escamosas, se constató una diferencia favorable al esquema CP sobre el CG en el segundo grupo. Entre los factores que podrían considerarse pronósticos, se encuentran el sexo femenino, el origen asiático, la falta de antecedentes de tabaquismo, el estadio IIIB y el estado funcional cero. Entre los enfermos con carcinomas escamosos, la supervivencia fue un poco menor con el esquema CP que con el CG; los factores pronósticos asociados fueron similares a los observados en el grupo de neoplasias no escamosas.

Finalmente, los factores pronósticos de supervivencia definidos para la población con tumores no escamosos fueron sexo, origen racial, tabaquismo, estadio de la enfermedad y estado funcional. Ni la edad ni el medio de diagnóstico tuvieron valor pronóstico. Al conjugar los factores pronósticos, incluidos tabaquismo y origen racial, el efecto del tratamiento siguió mostrando una mayor supervivencia para el esquema CP que para el CG (*hazard ratio* = 0.84, intervalo de confianza 95% 0.73-0.97). En los pacientes con tumores de células escamosas se determinaron los mismos factores pronósticos, aunque no alcanzaron significación estadística.

### Discusión y conclusiones

Si bien no se publican con frecuencia datos sobre la asociación entre histología y respuesta a la quimioterapia, algunos estudios recientes revelaron que el permetrexed tendría mayor eficacia para los CPCNP no escamosos y menor eficacia en los CPCNP escamosos y en el cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio avanzado.

En este trabajo se determinó que ningún otro factor, aparte de la histología, establece la eficacia para el tratamiento con CP o

CG, y se confirmó una mayor supervivencia del esquema CP para el CPCNP de células no escamosas y una menor supervivencia en el caso de los carcinomas de células escamosas.

Este hallazgo podría tener una base molecular, ya que se han encontrado dos genes regulados a nivel de transcripción en la fase de síntesis del ciclo celular, que se encuentran sobreexpresados en el carcinoma de células escamosas, y que determinarían menor sensibilidad al tratamiento con pemetrexed *in vitro*. En este ensayo se comprobó que una expresión baja del ARN mensajero correspondiente a la timidilato sintasa se asociaba con un mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad y al fracaso del tratamiento en el grupo CP; sin embargo, las muestras de tejidos estudiadas fueron pocas, por lo que los resultados no fueron estadísticamente significativos. Los autores postulan que en el futuro los ensayos que involucren pemetrexed deberían incluir la histología dentro de la aleatorización y la investigación de marcadores biológicos que tengan relación con la respuesta a la droga.

Por otra parte, en este estudio se determinó que los factores pronósticos (estadio de la enfermedad, estado funcional y sexo) establecidos para la población general, independientemente del tipo histológico de cáncer de pulmón, también se aplican al subgrupo de pacientes con CPCNP de células no escamosas. El tabaquismo, en el momento del estudio o como antecedente, también fue un factor pronóstico de menor supervivencia. En esta investigación se observó que los individuos de origen asiático tenían mayor supervivencia, lo que podría indicar que ciertos polimorfismos genéticos podrían afectar el pronóstico del CPCNP.

Como conclusión, además de los factores pronósticos habituales –estadio de la enfermedad y estado funcional– los autores encontraron que el género, el origen racial y el tabaquismo afectan de manera significativa la supervivencia en forma independiente, por lo que deberían ser considerados en la estratificación de futuros ensayos clínicos. Para concluir, el estudio minucioso de la histología de los CPCNP podría colaborar a aumentar la supervivencia en estos pacientes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/110641](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/110641)

### 3 - Seguridad y Eficacia del Sunitinib en Pacientes con Carcinoma Hepatocelular Avanzado: Estudio de Fase II, Multicéntrico y Abierto

Favre S, Raymond E, Cheng A y colaboradores

Beaujon University Hospital, Clichy, Francia; National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwán

[Safety and Efficacy of Sunitinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: An Open-Label, Multicentre, Phase II Study]

Lancet Oncology 10(8):794-800, Ago 2009

*En los enfermos con carcinoma hepatocelular avanzado, la administración de sunitinib en dosis de 50 mg por día se asocia con una toxicidad elevada y con un índice de respuesta bajo.*

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto tumor más frecuente en todo el mundo y la tercera causa de muerte por cáncer. En el sudeste de Asia, en África subsahariana y en los países occidentales, la incidencia de CHC aumentó

considerablemente en los últimos 20 años. Sus principales factores de riesgo incluyen las infecciones por los virus B y C de la hepatitis, la cirrosis alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica. Se considera que en el momento del diagnóstico, alrededor del 70% de los enfermos con CHC no es pasible de cirugía curativa; en estos sujetos sólo es posible el tratamiento paliativo.

Diversos receptores tirosina quinasa, entre ellos el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y el receptor de los factores de crecimiento similares a la insulina, participarían en la proliferación e invasión del CHC. La invasión vascular tiene un papel primordial en la patogenia del CHC; se ha observado que la mayor densidad de la red microvascular se asocia con recurrencia precoz, después de la cirugía curativa. El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) induce angiogénesis mediante la interacción con el receptor VEGFR-2. Las células del CHC expresan fuertemente el VEGF-A, en comparación con el tejido sano. La expresión tumoral del factor se correlaciona con la densidad de los vasos, con la aparición de metástasis y con las recidivas locales. Asimismo, el CHC expresa otros VEGF (C y D) que promueven linfangiogénesis mediante la activación del VEGFR-3.

El sorafenib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) que bloquea al VEGFR, al PDGFR-beta y a otras quinasas, y es útil para el tratamiento del CHC. Este agente retrasa la progresión tumoral y mejora la supervivencia global en los enfermos con CHC avanzado. El sorafenib representa, por lo tanto, la terapia de primera línea en esta situación.

El malato de sunitinib es otro TKI que se administra por vía oral; ejerce acciones antiangiogénicas y antitumorales. Dos estudios demostraron que el sunitinib se asocia con una mayor eficacia y con un perfil aceptable de toxicidad en pacientes con cáncer avanzado de células renales y con tumores del estroma gastrointestinal que no responden al imatinib. En dichos trabajos se aplicó un esquema de terapia intermitente (4 semanas con 50 mg por día seguidas de 2 semanas sin tratamiento); en la investigación actual en fase II se estudió la eficacia de dicho esquema en sujetos con CHC avanzado, no pasible de intervención quirúrgica.

#### Métodos

Los pacientes tenían 18 años o más y CHC confirmado por histología; la expectativa de vida debía ser de por lo menos 3 meses. En los sujetos con enfermedad recurrente o progresiva fue necesario que pasaran al menos 4 semanas entre la terapia local y la progresión de la enfermedad; además debían haber desaparecido todos los efectos adversos asociados con el tratamiento local según los criterios del *National Cancer Institute*.

Todos los pacientes presentaban enfermedad evaluable según la escala *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST); estado cirrótico Child-Pugh clase A o B; estado general 0 a 1 según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG); función hepática adecuada y ausencia de compromiso renal o de la médula ósea. Se excluyeron los sujetos que habían recibido con anterioridad sorafenib, los enfermos con terapia local de las lesiones blanco, con antecedente de trasplante de hígado, con ascitis, con hemorragia grado 3, menos de 4 semanas antes del inicio del tratamiento, con metástasis cerebrales, con compresión medular o con meningitis carcinomatosa, entre otros.

La investigación tuvo un diseño abierto de fase II; se realizó en 3 centros de Francia y en 5 de Asia (Corea del Sur y Taiwán). El parámetro primario de análisis fue el índice de respuesta objetiva, según el RECIST. El índice de control de la enfermedad (porcentaje de pacientes con respuesta completa,

con respuesta parcial y con enfermedad estable durante más de 3 meses), la supervivencia libre de progresión, el tiempo hasta la progresión del tumor (TPT), la supervivencia global, la toxicidad y la concentración plasmática del sunitinib y de su metabolito (SU012662) fueron otras variables de análisis.

Los pacientes recibieron sunitinib en dosis de 50 mg por día durante 4 semanas, seguidas de 2 semanas sin tratamiento. Los ciclos de 6 semanas se continuaron hasta que se constató progresión de la enfermedad o hasta que apareció toxicidad inaceptable. En los participantes con efectos adversos graves, la dosis del sunitinib se redujo a 37.5 mg y a 25 mg diarios. Los enfermos fueron evaluados al inicio y cada dos semanas. Se realizó tomografía computarizada al comienzo, a las 4 semanas de iniciado el tratamiento y luego, cada 6 semanas. La respuesta tumoral fue valorada por el investigador. Periódicamente se tomaron muestras de sangre para la determinación del fármaco y de su metabolito y para conocer los niveles del VEGF-A; VEGF-C, VEGFR-2 y VEGFR-3 solubles y del receptor soluble del factor de las células progenitoras (sKIT). Se aplicaron curvas de Kaplan-Meier para evaluar el tiempo hasta la aparición de eventos. Las comparaciones se realizaron con las pruebas de la *t*, de Wilcoxon y de Mantel-Cox.

## Resultados

Entre febrero y julio de 2006 se trataron 37 enfermos. El 45.9% y el 10.8% de los pacientes tenían antecedentes de hepatitis B y C, respectivamente. El 29.7% refería historia de alcoholismo y el 32.4% presentaba cirrosis hepática. El 83.8% tenía clase Child-Pugh A; el 16.2%, clase B. Al inicio, el 51.3% de los pacientes presentaba trombosis venosa portal parcial o completa, el 59.5% tenía diseminación extrahepática y el 92%, enfermedad avanzada según la clasificación de la *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC).

Los enfermos fueron tratados con una mediana de 2 ciclos (1 a 17); 4 pacientes fueron retirados del protocolo durante las primeras 4 semanas de terapia (2 de las interrupciones obedecieron a efectos adversos asociados con el tratamiento).

La mediana de la duración del tratamiento fue de 51 días (6 a 429); en el 21.6% y en el 43.2% de los enfermos fue necesaria la reducción de la dosis a 37.5 mg diarios y a 25 mg por día, respectivamente. En doce sujetos (32.4%) fue necesario retrasar el tratamiento 7 días o más por efectos adversos y en 16 (43.2%) resultó necesaria la interrupción por la toxicidad. Globalmente, 15 pacientes abandonaron el protocolo por progresión de la enfermedad, 11 por efectos adversos, 5 por fallecimiento, 2 por propia voluntad y 3 por otros motivos. Un enfermo continuaba con la terapia en el momento de la publicación del estudio (más de 29 meses de terapia).

Los efectos adversos no hematológicos por lo general fueron de grado 1 o 2; las manifestaciones más frecuentes incluyeron la astenia (n: 16), la anorexia (n: 14), la diarrea (n: 13), la epistaxis (n: 11), las náuseas (n: 37) y el síndrome de manos y pies (n: 11). Los efectos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron la trombocitopenia (n: 14), la neutropenia (n: 9), la leucopenia (n: 5), la anemia (n: 4), la astenia (n: 5) y el síndrome de manos y pies (n: 4). En dos enfermos fue necesario el inicio y el incremento del tratamiento antihipertensivo, por hipertensión de grado 2. Cinco de los 6 enfermos con clase Child-Pugh B presentaron efectos adversos grado 3 o 4.

Cuatro muertes (10.8%) se consideraron posiblemente relacionadas con el tratamiento; los fallecimientos se registraron durante la terapia o en el transcurso de los 28 días posteriores a la última dosis del sunitinib (dos enfermos tenían clase Child-Pugh A y otros 2, clase B; los 4 presentaban un estado general ECOG 1 al inicio del estudio). Los 4 fallecimientos fueron atribuidos a encefalopatía hepática o somnolencia y trombocitopenia; a trombocitopenia y anemia

grado 4 con astenia, a neutropenia y trombocitopenia grado 3 con sangrado por várices esofágicas y a toxicidad renal grado 3. No se constató acumulación inesperada del fármaco ni de su metabolito; los niveles de equilibrio se alcanzaron alrededor del día 14.

Un enfermo alcanzó la respuesta parcial; el índice global de respuesta fue del 2.7%; otros 13 sujetos presentaron enfermedad estable durante más de 3 meses; el índice de control de la enfermedad fue del 37.8%. La probabilidad de alcanzar los criterios de eficacia, al considerar la respuesta como variable primaria de análisis, fue escasa de manera tal que el protocolo se interrumpió cuando sólo 37 pacientes habían sido reclutados. La mediana de la supervivencia libre de progresión en la población con intención de tratar fue de 3.7 meses; la mediana del TPT fue de 5.3 meses (2.7 a 7.9 meses) mientras que la supervivencia global resultó de 8 meses (mediana; 4.4 a 13.1).

Hacia el final del primer ciclo de tratamiento, la concentración del VEGF-A aumentó más de tres veces en comparación con los valores de inicio mientras que los niveles del VEGFR-2 y del VEGFR-3 solubles y del sKIT disminuyeron en alrededor de un 50%, 70% y 40%, respectivamente. La concentración del VEGF-C disminuyó en un 10% al día 28 del primer ciclo y en un 33% hacia el día 28 del segundo ciclo. Los 14 pacientes con control de la enfermedad presentaron una concentración del VEGF-C de 1 417 pg/ml, significativamente más alta que la que se observó en los sujetos con progresión de la enfermedad (n: 13; 737 pg/ml;  $p = 0.005$ ). Se constató una asociación leve ( $p = 0.0323$ ) entre la mayor concentración basal del VEGF-A y el control de la enfermedad; el resto de los parámetros no se correlacionaron con la respuesta. Los enfermos con niveles basales del VEGF-C por encima de la mediana tuvieron un TPT y una supervivencia global significativamente mayores ( $p = 0.0096$  y  $p = 0.0114$ , respectivamente) en comparación con los pacientes con una concentración inicial del VEGF-C por debajo de la mediana.

## Discusión

Este es el primer estudio en el cual se evaluó la actividad antitumoral del sunitinib en los pacientes con CHC avanzado. Los efectos adversos más frecuentes –astenia, toxicidad dermatológica y toxicidad gastrointestinal– fueron semejantes a los que se registraron en estudios previos con este fármaco. Sin embargo, la toxicidad fue por lo general de mayor gravedad. La falta de un grupo control, añaden los autores, complica la interpretación de los resultados ya que es imposible determinar si algunos de los efectos adversos –hemorragia grave, encefalopatía hepática y astenia– estuvieron asociados con el tratamiento o con la enfermedad de base. No obstante, los resultados en conjunto sugieren que el esquema utilizado en esta oportunidad no debería aplicarse en estudios futuros, en pacientes con las mismas características. De hecho, un trabajo previo sugirió que la administración de 37.5 mg diarios de sunitinib durante 4 semanas, seguidas de 2 semanas sin tratamiento se toleraría mejor.

La superposición de patologías en los pacientes con clase Child-Pugh B también complica la interpretación de los hallazgos. De hecho 5 de los 6 sujetos con estas características presentaron efectos adversos graves que motivaron la interrupción del protocolo.

Por su parte, la información en conjunto sugiere que los criterios de la OMS y RECIST serían inadecuados para valorar la actividad antitumoral de ciertos agentes. En este sentido, otros parámetros de análisis tales con el TPT y la seguridad deberían



representar las variables más importantes a tener en cuenta ya que algunos agentes podrían mejorar la supervivencia sin que se detecten cambios importantes en el tamaño del tumor. Por el momento y hasta que se disponga de los resultados de un amplio estudio actualmente en marcha que compara el sunitinib con el sorafenib, los hallazgos de la investigación actual deben interpretarse con mucha cautela.

Ciertas proteínas solubles involucradas en la angiogénesis y en la linfangiogénesis podrían utilizarse como marcadores biológicos para conocer la actividad del sunitinib. Este fármaco se asoció con la modulación de proteínas que participan en las vías del VEGF y del KIT. La concentración basal del VEGF-C se correlacionó con una mejor evolución. Los autores recuerdan que el VEGF-C es un ligando del VEGFR-3 que se expresa en los vasos linfáticos, no así en las células endoteliales vasculares. Las observaciones sugieren que la respuesta al sunitinib en el CHC podría estar determinada por el estado linfangiogénico antes de la terapia.

En conclusión, en los enfermos con CHC imposible de ser operado, el sunitinib en dosis de 50 mg diarios se asocia con importante toxicidad; el índice de respuesta fue bajo y no se logró el parámetro primario de análisis según los criterios RECIST. Sin embargo, otras valoraciones –TPT y supervivencia global– sugieren que el fármaco podría afectar favorablemente a estos enfermos.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108730

#### 4 - Frecuencia Elevada de Neumonitis por Radiación en los Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Localmente Avanzado Tratados Simultáneamente con Radioterapia y Gemcitabina después de la Inducción con Gemcitabina y Carboplatino

Arrieta O, Gallardo-Rincón D, De la Garza J y colaboradores

Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México

[High Frequency of Radiation Pneumonitis in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine after Induction with Gemcitabine and Carboplatin]

Journal of Thoracic Oncology 4(7):845-852, Jul 2009

*En el cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado, la radioterapia junto con gemcitabina después de la inducción con esta última y carboplatino se asocia con índices elevados de respuesta, pero con una toxicidad pulmonar importante.*

La principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo se adjudica al cáncer de pulmón. Se estima que alrededor de la tercera parte de los enfermos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) tiene enfermedad localmente avanzada, sin compromiso extratorácico. A pesar de la introducción de nuevos protocolos de quimioterapia y de las mejores técnicas de radiación, la supervivencia de estos pacientes a los 3 años sigue siendo inferior al 20%. La evolución adversa obedece esencialmente a la enfermedad residual y a la diseminación sistémica. Aunque en esta situación por lo general se combina la radioterapia local y la quimioterapia sistémica, el protocolo óptimo todavía no se definió. Más aun, los resultados obtenidos con el

agregado de la quimioterapia a la radioterapia han sido discordantes. En muchas ocasiones se utilizan agentes que incrementan la sensibilidad del tumor a la radioterapia.

La gemcitabina sufre fosforilación, un proceso que induce la apoptosis celular. Además de su acción citotóxica, esta droga incrementa la sensibilidad a la radiación, por mecanismos que no se conocen por completo. En estudios de fase II, la gemcitabina –en forma aislada o en combinación con otros agentes citotóxicos– fue eficaz en los sujetos con CPCNP; los resultados favorables se confirmaron en varios trabajos de fase III. El objetivo del estudio actual fue determinar la eficacia y la seguridad de la radioterapia en combinación con gemcitabina en pacientes con CPCNP tratados previamente con dos ciclos de gemcitabina más carboplatino y posteriormente con cuatro ciclos de estos agentes.

#### Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes con CPCNP en estadio IIIA o IIIB, con enfermedad T1 a T3, N2; T4 con cualquier tipo de compromiso ganglionar y N3. En todos los enfermos, el tumor debía ser pasible de medición; no se incluyeron los pacientes con derrame pleural.

Los participantes tenían entre 18 y 75 años, estado general 0 a 2 (según la escala del *Eastern Cooperative Group* [ECOG]), no debían haber recibido quimioterapia sistémica con anterioridad ni radioterapia torácica y debían presentar parámetros bioquímicos y hematológicos normales. La evolución de la enfermedad se evaluó mediante tomografía computarizada (TC) del tórax y del abdomen.

La quimioterapia de inducción (QI) consistió en carboplatino (área bajo la curva 2.5) y gemcitabina en dosis de 800 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8 cada 21 días, por dos ciclos. Después de la QI, en los pacientes sin progresión de la enfermedad se indicó quimioterapia y radioterapia (QR): hasta 60 Gy y gemcitabina semanal en dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 60 minutos. En ausencia de progresión de la enfermedad se administraron 4 ciclos de quimioterapia de consolidación, después de la QR. La respuesta completa fue la desaparición del tumor en la TC mientras que la respuesta parcial consistió en la reducción de más del 50% del tumor en todas las localizaciones. Se consideró enfermedad estable cuando la reducción fue inferior al 50% o el aumento, inferior al 25%; cuando se constató un incremento superior al 25% se consideró progresión (lo mismo ocurrió cuando se detectaron nuevos focos). Las TC se repitieron cada 3 meses. La toxicidad aguda y tardía se valoró con los parámetros del *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*. Los parámetros primarios de análisis fueron la respuesta al tratamiento y la toxicidad. La supervivencia libre de progresión se valoró con curvas Kaplan-Meier.

#### Resultados

Se evaluaron 19 enfermos de 60 años en promedio; el 42.1% era de sexo femenino; 16 sujetos tenían antecedentes de tabaquismo. El 68.4% tenía un estado general ECOG 1. El 57.9% tenía un adenocarcinoma y el 63.2% presentaba enfermedad en estadio IIIB.

Después de la QI ningún paciente tuvo progresión de la enfermedad; 9 presentaron estabilidad y 10 tuvieron una respuesta parcial.

Luego de la QR, el índice de respuesta global fue del 68.4% (7 pacientes presentaron respuesta parcial y 6 tuvieron respuesta completa). Cuatro enfermos fueron aptos para la resección quirúrgica y ninguno de ellos presentó complicaciones asociadas con la cirugía (en dos se constató una respuesta patológica completa y los dos restantes

presentaron enfermedad residual). En un enfermo se comprobó fibrosis pulmonar.

La mediana del seguimiento fue de 11.9 meses. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 12 meses; al año, la supervivencia libre de progresión fue del 44.9%, y del 38.5% a los 2 años. La supervivencia global fue de 21 meses. La supervivencia global al año fue del 59.6% pero se redujo a un 32% a los 2 años y a un 21.3% a los 3 años.

Después de la QI, los efectos adversos hematológicos más frecuentes consistieron en anemia, neutropenia y trombocitopenia (15.8%, 15.8% y 21.1%, respectivamente). El 10.5% de los enfermos presentaron náuseas y vómitos grado 3/4.

Luego de la QR, el 15.8% de los pacientes presentaron anemia grado 3/4. El 31.6% (n: 6) presentó neumonitis grado 3 a 5 mientras que el 26.3% (n: 5) tuvo esofagitis grado 3/4. Cinco de los seis enfermos que presentaron neumonitis posradiación tenían enfermedad en estadio IIIB. En dos pacientes, la neumonitis ocurrió justo después de finalizada la QR; se constató una muerte relacionada con esta complicación. En los restantes 4 sujetos la neumonitis asociada con la radiación apareció durante los dos primeros ciclos de la quimioterapia de consolidación. La esofagitis apareció entre la última semana de la QR y las 4 semanas posteriores. En 9 enfermos (47.3%) fue necesaria la reducción de la dosis y en 7 (36.8%), el tratamiento debió interrumpirse en forma anticipada. Seis de ellos pudieron continuar posteriormente con una reducción de la dosis del 50%; sólo 6 pacientes (31.6%) pudieron recibir el tratamiento según el plan programado.

## Discusión

Si bien los resultados de este estudio son alentadores en relación con el índice de respuesta y con la supervivencia libre de enfermedad, la combinación de radioterapia más gemcitabina después de dos ciclos de quimioterapia de inducción con gemcitabina más carboplatino se asoció con una incidencia elevada de neumonitis.

Varios trabajos han mostrado ventajas importantes en la evolución de diversos tumores, en asociación con el tratamiento combinado de radiación y gemcitabina. En el trabajo actual se confirman las ventajas en relación con el índice de respuesta global (68.4%), con la supervivencia libre de progresión a los 12 meses y con la supervivencia total a los 2 y 3 años; sin embargo, 6 de los 19 enfermos tratados presentaron toxicidad pulmonar grave (uno de ellos falleció como consecuencia de la neumonitis). La incidencia de esofagitis también fue alta en estos pacientes. A pesar de que se utilizó una dosis de gemcitabina más baja que la empleada en estudios previos, la toxicidad obligó a interrumpir el protocolo prematuramente.

En los pacientes de este estudio se utilizó quimioterapia de consolidación con gemcitabina más carboplatino, un esquema que pudo estar relacionado con la toxicidad asociada con la radiación; de hecho, la gemcitabina es un agente que incrementa la sensibilidad tumoral a la radiación. Cinco de los seis sujetos que presentaron neumonitis por radiación tenían enfermedad en estadio IIIB; en estos casos fue necesaria la irradiación de un mayor volumen tumoral y de los ganglios contralaterales. En trabajos previos, la dosis de gemcitabina osciló entre los 100 y 375 mg/m<sup>2</sup> por semana según la dosis de la radioterapia y el volumen a tratar. La reducción de la dosis del antineoplásico y las modificaciones en la técnica de radiación son algunos aspectos a considerar para reducir la incidencia de toxicidad respiratoria grave. Otra alternativa consiste en modificar el intervalo entre ambas formas de tratamiento.

En conclusión, la radioterapia en combinación con la gemcitabina, precedida por la quimioterapia de inducción con dos ciclos de gemcitabina y carboplatino, se asocia con un índice de respuesta alto, pero con toxicidad pulmonar sustancial, en los pacientes con CPCNP localmente avanzado. Este esquema combinado de terapia debe indicarse con máximo cuidado, concluyen los expertos.

 Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/resiic.php/108763](http://www.siicSalud.com/dato/resiic.php/108763)

## 5 - Marcadores Pronósticos y Predictivos Favorables para la Quimioterapia Adyuvante en los Estadios Iniciales del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Custodio A, González-Larriba J, Díaz-Rubio E y colaboradores

Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

[Prognostic and Predictive Markers of Benefit from Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer]

Journal of Thoracic Oncology 4(7):891-910, Jul 2009

*Las características de la expresión genética en el cáncer de pulmón de células no pequeñas resultan útiles para seleccionar enfermos de alto riesgo que podrían beneficiarse con la quimioterapia adyuvante.*

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por neoplasias en todo el mundo. En un 80% de estos casos, se trata de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Incluso en los estadios iniciales, esta enfermedad se asocia con altas tasas de recurrencia a pesar del tratamiento quirúrgico potencialmente curativo, con una supervivencia a los 5 años de 30% a 60%.

En diferentes publicaciones, el uso de esquemas de quimioterapia que incluyen derivados del platino (D-Pt) se ha asociado con un incremento de la supervivencia global (SG) de 8% a 15% en sujetos seleccionados con CPCNP en estadio II y IIIA con tratamiento quirúrgico completo. Por el contrario, no se han observado beneficios en la SG en sujetos con CPCNP en estadio IB. No obstante, en otras publicaciones se han descrito ventajas no significativas en términos de SG en estos enfermos. Así, en el estudio *Cancer and Leukemia Group B 9633*, se ha mencionado un incremento significativo de la SG y de la supervivencia libre de recaídas (SLR) en los pacientes con un tumor > 4 cm (*hazard ratio* [HR] = 0.66 y HR = 0.62, respectivamente).

Aunque el tratamiento actual del CPCNP en estadio I es la cirugía, del 30% al 35% de los enfermos presentarán una recaída, por lo cual se presume que un subgrupo de pacientes podría beneficiarse con la quimioterapia adyuvante (QA). Por otra parte, los sujetos con CPCNP en estadio II o IIIA reciben este tratamiento, con la posibilidad de efectos tóxicos innecesarios. En consecuencia, pese a las similitudes clínicas y patológicas, el CPCNP es una enfermedad heterogénea con pronóstico variable. En este contexto, en los estudios de investigación se intenta identificar factores predictivos moleculares, para definir con mayor certeza aquellos grupos de enfermos con posibilidades de una mejor respuesta terapéutica. El estudio de estos factores moleculares constituye además una herramienta promisoriosa para la disminución de la toxicidad del tratamiento y para evitar la administración de terapias inefectivas.

## Expresión genética

Las características de la expresión genética pueden discriminar entre grupos de pacientes con diferencias en el pronóstico. Mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y de micromatriz multigénica (*microarray*), es posible determinar la expresión genética para clasificar tumores y establecer el pronóstico. Sin embargo, la utilidad clínica de la micromatriz multigénica es limitada como consecuencia de las limitaciones metodológicas. En cambio, la RT-PCR puede efectuarse sobre los preparados histológicos fijados en parafina y resulta de mayor utilidad, aunque sólo permite el análisis de un número limitado de genes.

Se señala que el valor de la expresión de genes en el CPCNP fue evaluado en 2006 en un estudio de la Universidad de Duke, en el cual se propuso un modelo metagénico pulmonar (MMP). Este sistema representa el promedio del patrón genético dominante en diferentes muestras tumorales. En algunas ocasiones, los metagenes representan un único proceso molecular, como la angiogénesis, mientras que en otros casos se trata de una combinación de mecanismos que involucran vías de señalización. El MMP resulta superior a los modelos predictivos que contienen sólo datos clínicos para estimar la posibilidad de recurrencia, aunque la inclusión de información clínica en el MMP no parece aumentar su precisión. Se destaca que el MMP resultó eficaz para todos los estadios del CPCNP y para los principales subtipos histológicos. Asimismo, la aplicación de este modelo en una población de sujetos con CPCNP en estadio IA (n = 68), permitió distinguir entre subgrupos de pacientes de bajo riesgo y de elevado riesgo, con diferencias importantes en los índices de supervivencia a los 4 años (90% y menos de 10%, en orden respectivo). De este modo, los expertos consideran que es posible identificar a los sujetos que podrían beneficiarse con QA.

En un estudio taiwanés de 2007, un grupo de investigadores evaluó la expresión de múltiples genes asociados con la capacidad invasiva en 125 muestras de individuos con CPCNP tratados con cirugía sin QA. La expresión de 5 genes específicos (fosfatasa-6 de especificidad dual, proteína asociada con la diferenciación de monocitos a macrófagos, transductor de señal y activador de transcripción tipo 1 [STAT1], homólogo del oncogén de la leucemia viral eritroblástica *avian b2* [ERBB3] y tirosina quinasa específica de linfocitos) se asoció con elevada sensibilidad y especificidad con la SG. De este modo, los sujetos con expresión genética de alto riesgo presentaron una mediana de SG de 20 meses, en comparación con los 40 meses observados en los individuos con expresión de bajo riesgo ( $p < 0.001$ ). En el análisis multivariado, la expresión genética de alto riesgo, el estadio tumoral III y la edad avanzada se asociaron de modo significativo con la mortalidad por todas las causas. Del mismo modo, en un subanálisis de los sujetos con estadio I y II, la expresión genética de alto riesgo se vinculó con menores índices de SG y SLR. Estos resultados fueron validados con el estudio de otras cohortes.

Los expertos afirman que la identificación de genes asociados con el pronóstico permite tanto la selección de pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse con la QA con D-Pt, como evitar la administración de estos fármacos a sujetos de bajo riesgo. Además, estos 5 genes pueden constituir el objetivo para la creación de nuevos esquemas terapéuticos para el CPCNP, ya que se relacionan con diversos procesos de señalización, como la apoptosis, la diferenciación celular y el crecimiento.

Por otra parte, en otro ensayo de 2007 se evaluó la expresión de 29 genes mediante técnicas de ADN complementario en un grupo de enfermos con estadios iniciales de carcinoma de células escamosas de pulmón. En el análisis multivariado, tanto el tamaño tumoral como la expresión del factor

estimulante de colonias de macrófagos (CSF-1), del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y de la anhidrasa carbónica tipo IX se comportaron como variables asociadas significativamente con la supervivencia. Asimismo, en al menos otros 2 estudios clínicos recientes se identificaron también grupos de genes vinculados con el pronóstico en sujetos con CPCNP.

## Otros marcadores

En el estudio IALT se ha demostrado que la administración de QA parece mejorar la supervivencia de los enfermos con CPCNP tratados con resección completa. En un análisis provisional, se observaron beneficios significativos en términos de supervivencia libre de enfermedad (HR = 0.88,  $p = 0.02$ ) y una tendencia favorable en la SG (HR = 0.91,  $p = 0.10$ ) durante una mediana de seguimiento de 7.5 meses. Sin embargo, no se reconocieron factores predictivos clínicos o biológicos. Por lo tanto, se diseñó el ensayo IALT-Bio con el fin de identificar estas variables.

Los autores recuerdan que los mecanismos de reparación del ADN resultan importantes en la resistencia a los D-Pt, ya que la lisis celular por estos fármacos requiere la unión del medicamento con el ADN con la formación de aductos. Estos productos establecen enlaces covalentes entre las cadenas de ADN e impiden su replicación. La enzima de reparación de excisión de complementación cruzada del grupo 1 (ERCC1) es el paso limitante de la vía de reparación de la excisión de nucleótidos, ya que reconoce y remueve los aductos inducidos por el tratamiento con D-Pt. En distintos ensayos se ha advertido una asociación entre la menor expresión del ARN mensajero (ARNm) de la ERCC1 y el mejor pronóstico en los enfermos con tumores tratados con D-Pt. En este contexto, se menciona que 2 polimorfismos frecuentes en este gen se correlacionan con la respuesta terapéutica del CPCNP. En el citado estudio IALT-Bio, se efectuaron determinaciones de inmunohistoquímica para estimar la expresión de ERCC1 en muestras de sujetos con CPCNP con resección quirúrgica. Se observó en el análisis multivariado una asociación entre la QA con D-Pt y la ausencia de la enzima ( $p = 0.009$ ). La administración de QA se vinculó con una prolongación significativa de la mediana de la SG (14 meses) en los sujetos con tumores sin expresión de ERCC1 (HR = 0.65). Sin embargo, se destaca que, entre los sujetos que no recibieron QA, la SG a los 5 años fue superior entre los individuos con expresión de la ERCC1 (HR = 0.66,  $p = 0.009$ ). De este modo, la presencia o la ausencia de esta enzima parece constituir un factor asociado con la sensibilidad del CPCNP a la terapia con D-Pt.

Por otra parte, la subunidad M1 de la ribonucleótido reductasa (RRM1) forma parte de los mecanismos relacionados con la capacidad de invasión tumoral, ya que un aumento de la expresión de esta molécula se vincula, entre otros, con una menor formación de metástasis en modelos de laboratorio. En un estudio realizado sobre especímenes de CPCNP de pacientes tratados con cirugía, se confirmó que la mayor expresión de RRM1 se asoció con un mejor pronóstico, con diferencias significativas relacionadas con la SG (HR para la mortalidad = 0.61,  $p = 0.02$ ). Además, se describió una asociación entre la RRM1, la enzima ERCC1 y la supervivencia, por lo cual los autores destacan la necesidad de un estudio en el cual se comparen los tratamientos actuales con una QA con platino en función de la selección de los enfermos por la expresión de ambas moléculas.

En otro orden, los expertos recuerdan que el gen BRCA1 también forma parte de los mecanismos de reparación del ADN. Además, junto con la beta-tubulina interviene en la formación del haz de microtúbulos durante el proceso de mitosis. Se ha informado que la menor expresión del ARNm del BRCA1 se asocia con una mayor sensibilidad al cisplatino, pero con resistencia a fármacos como el paclitaxel en modelos de cáncer

de mama. En relación con el CPCNP, en un ensayo de 2007 se verificó que la sobreexpresión del ARNm del BRCA1 se vinculó de modo significativo con una menor supervivencia, con validación de los resultados en una casuística independiente. Se especula que este subgrupo de pacientes con CPCNP tratado con cirugía podría beneficiarse con QA. Además, la proteína BRCA1 parece regular la sensibilidad tumoral ante distintos citostáticos. Si bien los resultados requieren confirmación, los autores sugieren que los sujetos con valores muy elevados de esta molécula podrían beneficiarse con fármacos que actúan sobre los microtúbulos en lugar de recibir QA con D-Pt.

En coincidencia, el aumento de la expresión de la beta-tubulina clase III en sujetos con resección quirúrgica de un CPCNP se asocia con menores tasas de supervivencia en ausencia de QA. Se presume que la administración de cisplatino y vinorelbina puede optimizar el tratamiento ya que, en presencia de una mayor expresión de este marcador, esta terapia parece asociarse con la prolongación de la SG y la SLR. Por lo tanto, el aumento de la expresión de beta-tubulina clase III se relaciona tanto con un mayor riesgo de recaída en los pacientes que sólo recibieron tratamiento quirúrgico como con mayores beneficios de la QA con cisplatino y vinorelbina.

Por otra parte, los reguladores del ciclo celular, como las proteínas p53 y RAS, intervienen en la apoptosis, la transcripción de genes y la reparación del ADN. Estas sustancias se encuentran entre las más investigadas en relación con el pronóstico, si bien los resultados de los metanálisis publicados no parecen exentos de sesgos potenciales. De acuerdo con numerosos estudios en modelos de laboratorio, la sobreexpresión de la proteína p53 se vincula tanto con una menor supervivencia como con mayores beneficios en la administración de QA. Asimismo, en la comparación con las ventajas observadas en relación con la expresión de la ERCC1, se conjetura que la QA con D-Pt podría asociarse con mayores beneficios en los enfermos con CPCNP con menor expresión de ERCC1 y con elevada presencia de proteína p53.

En cuanto a los mecanismos de silenciamiento génico epigenéticos, los investigadores recuerdan que la metilación de la región promotora de los genes forma parte de la iniciación y progresión de diferentes neoplasias. La detección de alteraciones en este mecanismo permite la estadificación molecular del cáncer. En modelos de CPCNP se verificó por análisis univariado la asociación entre la probabilidad de recurrencia y la frecuencia de metilación de los genes p16, CDH13, APC y RASSF1A. En algunos trabajos se observó la promisorio utilidad de esta técnica a partir de la observación de cambios en la metilación en muestras de esputo. Por otra parte, la correlación entre una menor supervivencia y el número de genes metilados en muestras histológicamente normales de ganglios mediastinales y regionales de sujetos con CPCNP permitiría inferir la presencia de micrometástasis no advertidas.

## Conclusiones

Los autores señalan que las características de la expresión genética resultan útiles para definir subgrupos de pacientes según el pronóstico, así como para seleccionar enfermos de alto riesgo para la QA. Estas estrategias genómicas parecen precisas y permiten calcular el riesgo de recurrencia, según los resultados validados en cohortes independientes de sujetos procedentes de estudios multicéntricos cooperativos.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/resiic.php/108764](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/108764)

## 6 - Utilización de los Bisfosfonatos en el Mieloma Múltiple: Recomendaciones de un Panel de Expertos de la European Myeloma Network

Terpos E, Sezer O, Sonneveld P y colaboradores

University of Athens School of Medicine, Atenas, Grecia; Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlín, Alemania; Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

[The Use of Bisphosphonates in Multiple Myeloma: Recommendations of an Expert Panel on Behalf of the European Myeloma Network]

Annals of Oncology 20(8):1303-1317, Ago 2009

*Los bisfosfonatos están indicados en los pacientes con mieloma múltiple y lesiones osteolíticas. Diversos trabajos demostraron que estos agentes reducen el riesgo de complicaciones esqueléticas.*

En Europa, la incidencia del mieloma múltiple (MM), una neoplasia hematológica de las células plasmáticas, es de 5.7/100 000 personas. En el momento del diagnóstico, la mediana de edad es de 65 años. El MM representa alrededor del 10% de todos los tumores sanguíneos en las poblaciones caucásicas. El índice anual de mortalidad es del 4.1/100 000 y la supervivencia a los 5 años, del 28%. El MM es la expansión de un clon de células plasmáticas; en consecuencia hay aumento de los niveles de las inmunoglobulinas, hipercalcemia, inmunodeficiencia, insuficiencia renal y lesiones óseas osteolíticas. Los pacientes con MM presentan mayor susceptibilidad a las infecciones y dolor óseo importante, como consecuencia de la destrucción ósea, presente en el 90% de los casos. La destrucción del hueso se acompaña de diversas complicaciones, entre ellas, dolor, fracturas patológicas, compresión medular e hipercalcemia maligna. La resorción ósea representa un factor independiente de riesgo de la supervivencia global (SG) en los enfermos con MM. Los eventos esqueléticos comprometen la movilidad y afectan sustancialmente la calidad de vida. Los bisfosfonatos (BP) son fármacos útiles en los pacientes con MM y compromiso esquelético.

En este artículo, los autores establecen recomendaciones específicas en relación con el uso de BP en los enfermos con MM según la información disponible en la literatura; para cada caso determinan el nivel de evidencia (I [metanálisis y estudios clínicos controlados de buen diseño] hasta V [análisis de casos y opinión de los expertos]) y el grado de las recomendaciones (A: fuerte evidencia a favor, a D: escasa información al respecto, la recomendación se basa en la opinión de consenso).

### Fisiopatología de la enfermedad ósea en el MM

Las lesiones líticas son consecuencia del aumento de la función de los osteoclastos y de la inhibición de los osteoblastos. Diversas moléculas, interleuquinas y factores de crecimiento participan en el desequilibrio entre la formación y la destrucción del hueso. Las células del estroma de la médula ósea estimulan la producción de factores de activación de los osteoclastos; ciertas citoquinas en el microambiente tumoral acentúan este proceso.

### Mecanismo de acción de los BP

Los BP son análogos estables sintéticos del pirofosfato inorgánico. A diferencia de éste, los BP son resistentes a la hidrólisis por las fosfatasa sanguíneas. Estos agentes se unen



Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

rápidamente y en forma específica a la hidroxiapatita, un mineral óseo rico en calcio. El fenómeno ocurre especialmente en las regiones donde hay resorción ósea, con una acumulación importante del fármaco.

Los autores recuerdan que existen dos tipos principales de BP: con nitrógeno y sin nitrógeno, con diferentes mecanismos de acción. Los BP de primera generación no tienen nitrógeno; incluyen el etidronato (ETI) y el clodronato (CLO). Estos agentes inducen la muerte de los osteoclastos. Los BP más nuevos con nitrógeno (BP-N) –ibandronato (IBA), risedronato (RIS), pamidronato (PAM) y ácido zoledrónico (ZOL)– tienen una potencia mucho mayor *in vitro* que los agentes de primera generación.

### Información clínica de la eficacia de los BP en el tratamiento del MM

Algunos estudios no revelaron cambios favorables en relación con el tratamiento con ETI e IBA, en términos de prevención de eventos esqueléticos. Por el contrario, el CLO se asoció con una reducción cercana al 50% de nuevas lesiones líticas, después de 2 años de tratamiento. Este BP también disminuye el dolor óseo, la hipercalcemia y la hipercalemia. Sin embargo, un trabajo no encontró diferencias en la SG en los pacientes que recibieron CLO; aun así, después de un año de terapia, el índice de fracturas se redujo considerablemente. Más aun, en los enfermos sin fracturas esqueléticas en el momento del inicio del estudio se comprobó una ventaja importante en la supervivencia. En cambio, en una investigación de Finlandia, el CLO por vía oral no se acompañó de una reducción de la frecuencia de fracturas vertebrales.

El PAM por vía intravenosa se asoció con una disminución del número de eventos esqueléticos. El tratamiento con PAM también se asoció con mejoría de los puntajes en las escalas de dolor y en la calidad de vida. En un estudio de fase II, el ZOL y el PAM redujeron significativamente los eventos esqueléticos; en una investigación de fase III se constató un aumento del tiempo que transcurrió hasta el primer evento esquelético. Un estudio de seguimiento sugirió que el ZOL es más eficaz que el PAM en pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama. La información en conjunto sugiere que los BP son eficaces para prevenir la aparición de enfermedad ósea osteolítica en los enfermos con MM. Diversas organizaciones han establecido recomendaciones específicas en este sentido.

### Eficacia de la terapia

La eficacia suele correlacionarse con la potencia que estos agentes presentan *in vitro*: ETI < CLO < PAM < ALE < RIS < IBA < ZOL. En Europa, señalan los autores, para los pacientes con MM sólo ha sido aprobado el uso del CLO, PAM y ZOL. Sin embargo, en muchos países de Europa, el CLO no se utiliza.

*Recomendaciones:* la evidencia es fuerte a favor del uso de los BP en los pacientes con MM y osteopenia (grado C) o lesiones osteolíticas (grado A).

### Control del dolor

La mayoría de los enfermos con MM sufre dolor intenso por las lesiones osteolíticas; la mejoría del dolor es fundamental en términos de la calidad de vida y para reducir la necesidad de tratamiento analgésico. El abordaje del dolor incluye un algoritmo gradual, según las recomendaciones de la OMS:

antiinflamatorios no esteroideos, opioides leves (codeína) y fuertes (morfina) según la respuesta. Cualquier esquema consiste en la administración fija (no a demanda) de analgésicos, con lo cual se logra el objetivo deseado en el 80% al 90% de los enfermos. La intervención de ciertos nervios también puede ser útil en casos particulares.

*Recomendaciones:* el tratamiento por vía intravenosa con ZOL o PAM o con CLO por vía oral es de utilidad para aliviar el dolor en los enfermos con MM. Sin embargo, simultáneamente está indicada la terapia analgésica, según las recomendaciones de la OMS (grado B).

### Adhesión a la terapia

La eficacia de los BP depende de que se respeten las pautas de administración del fármaco. El CLO se utiliza por vía oral en dosis de 1 600 mg por día; el agente debe ingerirse con el estómago vacío, con líquidos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. Los estudios han revelado resultados discordantes en relación con la adhesión a los BP que se utilizan diariamente o en forma semanal. La falta de cumplimiento, tal como se observó en estudios en pacientes con metástasis de cáncer de mama o de próstata, sin duda, interfiere con la eficacia de la medicación. Los BP que se administran por vía intravenosa por lo general se acompañan de un mejor cumplimiento del tratamiento; no obstante, este abordaje terapéutico es más complicado. En un estudio, el 92% de los enfermos prefirió la infusión de ZOL, respecto de PAM, por el menor tiempo de infusión.

*Recomendaciones:* es fundamental que los enfermos conozcan los aspectos relacionados con el tratamiento con BP por vía oral; debido a que la adhesión en estos casos puede no ser la ideal, si es posible se prefiere el uso de fármacos por vía intravenosa (grado D).

### Elección del BP y vía de administración

La terapia con BP es eficaz en diversos cánceres que ocasionan metástasis óseas. La elección del fármaco depende del país. El ZOL, recuerdan los autores, es el fármaco que más se utiliza en muchos países de Europa. El CLO por vía oral también es adecuado para los enfermos que no pueden recibir asistencia hospitalaria regular; el CLO se utiliza frecuentemente en el Reino Unido y en Finlandia. Las indicaciones en cuanto al esquema de administración deben respetarse por completo para reducir el riesgo de aparición de complicaciones digestivas.

La infusión de PAM y de ZOL por lo general se hace en ámbitos ambulatorios adecuados; el tiempo de infusión oscila entre 15 minutos (ZOL) y 2 a 4 horas (PAM).

*Recomendaciones:* el ZOL y el PAM por vía intravenosa son eficaces para reducir el riesgo de eventos esqueléticos en los pacientes con MM (grado B). La infusión de los fármacos en el hogar es una estrategia válida en casos particulares (grado D).

### Aspectos relacionados con la dosificación

Antes del inicio de la terapia con BP debe controlarse la función renal. La dosis del CLO y del ZOL debe reducirse en los pacientes con compromiso renal (depuración de la creatinina de 30 a 60 ml/min) mientras que el CLO por vía oral no se recomienda cuando la depuración es inferior a los 12 ml/min. El PAM y el ZOL no deben utilizarse en los enfermos con un índice de depuración de creatinina de menos de 30 ml/min.

Un estudio reciente en pacientes con MM sintomático sugirió que 30 mg y 90 mg de PAM se asocian con los mismos efectos en términos de la calidad de vida y del tiempo que transcurre hasta la aparición del primer evento esquelético. Sin embargo, hasta tanto se disponga de mayor información al respecto, los expertos consideran que los BP deben emplearse



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com):  
autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

en las dosis que especifica el fabricante. Asimismo, el panel establece que la terapia debería iniciarse cuando se compruebe osteopenia grave o cuando se detecten lesiones osteolíticas. Por el momento, el tratamiento con BP no está recomendado para los pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto, para los enfermos con plasmacitoma solitario ni para los sujetos con MM asintomático ya que no se comprobó que estos fármacos modifiquen la supervivencia libre de progresión.

*Recomendaciones:* los BP no son de utilidad en los pacientes con gammapatía monoclonal benigna o con MM asintomático (grado C); en cambio, el tratamiento debe iniciarse cuando se comprueba osteopenia grave u osteoporosis (grado C) y en los enfermos con lesiones osteolíticas o fracturas patológicas (grado A). En los sujetos sin lesiones osteolíticas que deben comenzar la quimioterapia, deberían indicarse BP (grado B).

### **Sinergismo entre los BP y la terapia para el mieloma**

Diversos estudios sugirieron que los BP-N aisladamente o en combinación con los agentes para el mieloma se asocian con efectos antitumorales. Los BP inducen la expansión de las células T gamma-delta y ejercen una acción citotóxica sobre las células del mieloma. Sin embargo, el efecto no sería igual para todos los BP; por ejemplo, el IBA no se asoció con actividad contra el mieloma en diversos modelos con animales. La relevancia clínica de estas observaciones todavía no se conoce. Sin embargo, la utilización simultánea de ZOL o de PAM y de los agentes para el mieloma se asocia con una reducción importante de los marcadores de resorción ósea y de los activadores de los osteoclastos, en los pacientes con MM.

*Recomendaciones:* el ZOL y el PAM podrían ejercer efectos sinérgicos con los agentes para el mieloma. Sin embargo, todavía no se conoce con precisión la relevancia clínica de los resultados experimentales (grado D).

### **Efectos adversos asociados con los BP**

Los efectos adversos más frecuentes incluyen los trastornos digestivos (en el caso de los BP que se utilizan por vía oral), las reacciones inflamatorias en el sitio de la aplicación, la reacción de fase aguda después de la administración por vía intravenosa, la hipertermia y la hipocalcemia. La osteonecrosis de la mandíbula es una posible complicación, infrecuente pero grave.

Las complicaciones digestivas incluyen la diarrea, las náuseas y el dolor abdominal. La esofagitis y la ulceración son complicaciones más importantes, aunque más raras. Para reducir el riesgo de aparición deben respetarse las instrucciones de uso.

La reacción de fase aguda, con síntomas símil gripe, a menudo se presenta después del primer tratamiento y casi exclusivamente con los BP-N. La reacción por lo general remite espontáneamente en el transcurso de unos 3 días. La hipocalcemia suele ser leve en la mayoría de los enfermos; la hipofosfatemia es otra posible complicación.

Los BP pueden asociarse con insuficiencia renal aguda (habitualmente reversible) y crónica (por necrosis tubular aguda). Los pacientes deben ser controlados regularmente con mediciones de la creatinina en el suero. El riesgo de daño renal es mayor cuando se utilizan dosis elevadas o infusiones rápidas.

El ZOL y el PAM se asocian con el mismo perfil de seguridad renal; el IBA se acompaña con el riesgo más bajo de nefrotoxicidad pero su uso no está aprobado en Europa para los pacientes con MM. El CLO por vía oral está contraindicado en los enfermos con insuficiencia renal moderada o grave; la infusión de CLO en dosis altas también puede asociarse con daño renal.

El PAM también puede inducir síndrome nefrótico y daño renal terminal. La determinación de la creatinina y de la albúmina en orina es útil para prevenir esta complicación.

*Recomendaciones:* los BP que se utilizan por vía oral se asocian con complicaciones digestivas; el riesgo se reduce cuando se cumplen las instrucciones de administración (grado A). Las reacciones símil gripe responden al tratamiento analgésico convencional y no representan un motivo para interrumpir la terapia (grado B). El calcio y la vitamina D<sub>3</sub> son útiles para evitar el desequilibrio de los electrolitos (grado B). En los enfermos con compromiso renal deben realizarse controles periódicos de la depuración de la creatinina, del nivel sérico de los electrolitos y de la albúmina en orina. Las infusiones deben ser más prolongadas y la dosis debe reducirse (grado C). En estos enfermos debe optarse por el BP que se asocia con el mejor perfil de seguridad renal (grado D).

### **Osteonecrosis de la mandíbula**

Es una complicación potencialmente grave de los BP que se utilizan por vía intravenosa, caracterizada por la presencia de hueso expuesto en la boca. La causa del trastorno no se conoce pero los procedimientos dentarios y el trauma representan factores importantes de riesgo de aparición de osteonecrosis en asociación con el uso de los BP. La posibilidad de osteonecrosis aumenta en relación con la duración de la terapia; la frecuencia se estima en 5% a 15% a los 4 años. El ZOL se asociaría con el mayor riesgo de dicha complicación mientras que el PAM es el BP más seguro en este sentido. El examen dentario completo antes de iniciar el tratamiento con BP es esencial.

*Recomendaciones:* el examen bucal minucioso antes de comenzar el tratamiento con BP es fundamental. Además los enfermos deben ser muy bien asesorados en relación con la buena higiene dentaria (grado C). Luego de comenzado el tratamiento, deben evitarse los procedimientos invasivos innecesarios; el examen odontológico debe repetirse una vez por año (grado D); en caso de que el enfermo deba ser sometido a un procedimiento complejo se recomienda la interrupción temporaria de la medicación (grado D). Cuando se diagnostica la osteonecrosis, la terapia debe suspenderse hasta que ocurra la cicatrización (grado C). La decisión de retomar el tratamiento debe analizarse en cada caso en particular, hasta tanto se disponga de información de estudios prospectivos a largo plazo (grado D).

### **Duración de la terapia con BP**

Este punto varía de un país a otro; sin embargo, la mayoría de los expertos del panel considera que el tratamiento debe prolongarse durante 2 años (grado D). En ciertos pacientes, la terapia podría durar más. La mayoría de los profesionales considera adecuado el reinicio del tratamiento sólo en los enfermos que presentan dolor o progresión de las lesiones óseas (grado D).

### **Marcadores óseos y estudios por imágenes durante la terapia con BP**

La mayoría de los marcadores de resorción ósea están elevados en los pacientes con MM. Diversos estudios revelaron que los marcadores de resorción ósea disminuyen con el tratamiento con BP. En este contexto, el ZOL se asocia con una reducción más marcada que el PAM. Un análisis retrospectivo comparó el efecto de 4 mg de ZOL y 90 mg de PAM sobre la supervivencia según la concentración de la fosfatasa alcalina ósea. Entre los pacientes con niveles elevados de esta enzima, el ZOL se asoció con una mejoría significativa de la supervivencia y con menor riesgo de muerte respecto del PAM.

Los estudios por imágenes son esenciales para detectar las complicaciones esqueléticas asociadas con el MM. Los autores recuerdan que las lesiones líticas ocurren en aproximadamente el 90% de los pacientes con MM; habitualmente se las diagnostica con el estudio radiográfico. Sin embargo, la radiografía tiene la desventaja de que sólo identifica lesiones líticas cuando se pierde más del 50% del hueso trabecular y, por lo tanto, no es útil para detectar la osteopenia grave, común en estos pacientes.

La densitometría es un procedimiento eficaz para diagnosticar osteoporosis; en los pacientes con MM, la reducción de la densidad mineral ósea se asocia con un mayor riesgo de colapso vertebral.

En presencia de síntomas neurológicos, la tomografía computarizada o la resonancia magnética nuclear son útiles. La tomografía con emisión de positrones –aunque no es aplicable en forma rutinaria– permite detectar el compromiso medular difuso y las lesiones extramedulares.

**Recomendaciones:** el panel no recomienda la determinación de los marcadores óseos, en el contexto clínico. La radiografía sigue siendo el procedimiento de elección para evaluar la enfermedad ósea; la resonancia nuclear magnética también es útil en casos especiales (grado C). Cuando no se detectan lesiones líticas en las radiografías es recomendable indicar algún otro procedimiento para determinar el riesgo de complicaciones esqueléticas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108737](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108737)

## 7 - Estudio de Fase II de Bevacizumab con Capecitabina y Radioterapia Concurrentes Seguido por un Tratamiento de Mantenimiento con Gemcitabina y Bevacizumab para el Cáncer Pancreático Localmente Avanzado: Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0411

Crane C, Winter K, Willett C y colaboradores

University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston; Radiation Therapy Oncology Group, Filadelfia; Duke University, Durham, EE.UU.

*[Phase II Study of Bevacizumab with Concurrent Capecitabine and Radiation Followed by Maintenance Gemcitabine and Bevacizumab for Locally Advanced Pancreatic Cancer: Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0411]*

**Journal of Clinical Oncology** 27(25):4096-4102, Sep 2009

*El agregado de bevacizumab a la quimiorradioterapia seguida de bevacizumab y gemcitabina no mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado.*

El cáncer pancreático localmente avanzado es una enfermedad difícil de tratar y tanto la quimioterapia como la quimiorradioterapia presentan importantes limitaciones. Las drogas con actividad contra el factor de crecimiento endotelial vascular, tales como el bevacizumab, demostraron ser útiles cuando se las asocia con quimioterapia para el tratamiento de los carcinomas metastásicos de colon, pulmón, riñón y mama.

La radiación ionizante estimula al factor de crecimiento endotelial vascular, el cual puede proteger a las células endoteliales de sus efectos. El bevacizumab inhibe al factor de crecimiento endotelial vascular y potencia la toxicidad celular de la radiación; además, impide que este factor de crecimiento se una a sus receptores situados en las células tumorales.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la tasa de supervivencia global a 1 año y el perfil de seguridad del bevacizumab asociado con la radioterapia.

### Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes con diagnóstico citológico o histológico de adenocarcinoma de páncreas localizado irresecable y con un puntaje de 0 o 1 de la escala de Zubrod, la cual estima el estado general de los enfermos.

Además, los participantes debían presentar un recuento absoluto de granulocitos de hasta 1 500/μl y un recuento de plaquetas mayor o igual a 100 000/μl, depuración calculada de creatinina > 50 ml/min, niveles de aspartato aminotransferasa y de alanina aminotransferasa menores de 3 veces el límite superior normal, bilirrubina sérica < 2 mg/dl y razón internacional normalizada (RIN) menor o igual a 1.5.

Los pacientes recibieron 50.4 Gy en 28 fracciones entre el lunes y el viernes durante 5.5 semanas con 825 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina administrada dos veces por día por vía oral los mismos días en que recibían la radioterapia. Además, se administró 5 mg/kg de bevacizumab los días 1, 15 y 29 de la quimiorradioterapia.

Se realizó una primera evaluación a las 4 a 7 semanas de finalizada la quimiorradioterapia y los pacientes cuya enfermedad permanecía estable o aquellos que habían mejorado iniciaron un tratamiento de mantenimiento con 1 g/m<sup>2</sup> de gemcitabina por semana durante 3 semanas y 5 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas en ciclos de 4 semanas hasta que se observara la progresión de la enfermedad.

Se realizaron evaluaciones clínicas y análisis de laboratorio semanalmente durante la quimiorradioterapia. Además, se llevaron a cabo análisis bioquímicos completos, determinación de CA 19-9, radiografía de tórax y tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear del abdomen 4 a 7 semanas luego de finalizada la quimiorradioterapia y posteriormente cada 2 meses hasta que se registrara una progresión de la enfermedad.

Tanto el tratamiento inicial como el de mantenimiento con gemcitabina y bevacizumab fueron interrumpidos cuando se observó progresión, ya sea local, regional o a distancia, o cuando el paciente presentó algún efecto adverso relacionado con las drogas utilizadas de acuerdo con criterios preestablecidos por los investigadores.

El principal criterio de valoración fue la tasa de supervivencia global a 1 año y se tuvo en consideración que en un estudio previo dicha tasa fue del 43%. Entre los criterios de valoración secundarios se incluyeron los eventos adversos, evaluados con los CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 3.0.

La perforación intestinal, la hemorragia y los eventos arteriales de grado 3 o mayor, y los eventos trombóticos de grado 4 o superior ocurridos en cualquier momento se consideraron como eventos adversos serios inaceptables. La hemorragia digestiva de grado 3 o mayor ocurrida en cualquier momento y los eventos adversos no hematológicos de grado 4 o más que se presentaron dentro de los 90 días de iniciado el tratamiento se consideraron eventos adversos inaceptables.

Otro criterio de valoración secundario fue la supervivencia libre de progresión, definida por el tiempo transcurrido entre el ingreso al estudio y el momento de la progresión de la enfermedad, la muerte del paciente o la fecha del último control realizado.

### Resultados

El estudio incluyó 82 de 94 pacientes de 36 centros (entre enero de 2005 y febrero de 2006), de los cuales 32 eran del sexo masculino. La mediana de edad de los participantes fue de 63 años (32 a 83 años).

La tasa estimada de supervivencia a 1 año fue del 47%. La

mediana del tiempo de supervivencia de los pacientes de este estudio fue de 11.9 meses. La tasa de supervivencia libre de progresión resultó del 30%, y la mediana del tiempo de dicha supervivencia fue de 8.6 meses.

En el 61% de los pacientes (50 de 82) la enfermedad permaneció estable mientras que en el 26% (21 de 82) se observó una respuesta parcial de acuerdo con los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).

Un total de 5 sujetos presentaron hemorragia a los 3, 127, 179, 180 y 316 días después del inicio de la quimiorradioterapia y ninguno de estos eventos se relacionó con los efectos agudos de la radiación en el sitio del tumor. Tres participantes padecieron una perforación gastrointestinal a los 195, 231 y 286 días, respectivamente, después del comienzo de la quimiorradioterapia; uno de estos eventos fue de grado 4 y motivó la suspensión del tratamiento.

Asimismo, 3 sujetos presentaron una trombosis venosa profunda y hubo 2 casos de hipertensión de grado 3. Un paciente falleció 23 días después de la primera dosis de bevacizumab por una hemorragia ocasionada durante una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

El 80% de los participantes (66 de 82) presentaron un evento adverso de grado 3 o mayor, definitivamente, probablemente o posiblemente relacionado con el tratamiento.

El 35.4% de los sujetos (29 de 82) padeció un evento adverso gastrointestinal; 18 de 82 enfermos presentaron un evento adverso gastrointestinal de grado 3 o mayor durante la quimiorradioterapia y 14 de 81 individuos lo padecieron durante el tratamiento de mantenimiento.

Hubo 3 fallecimientos definitivamente, probablemente o posiblemente relacionados con el tratamiento (un caso de muerte súbita 175 días después del inicio, un caso de infección de la cavidad peritoneal 110 días luego del comienzo de la terapia y un caso de perforación del colon 195 días después de iniciada la terapéutica).

Con respecto a la radioterapia, es importante mencionar que se constataron 11 casos (13.4%) en los que la delimitación de la superficie irradiada resultó inapropiada por una excesiva inclusión de tejido normal y hubo una correlación significativa entre ello y la incidencia de eventos adversos gastrointestinales de grado 3 o más durante la quimiorradioterapia y la quimioterapia de mantenimiento posterior.

Un total de 10 pacientes fueron operados 7.1 semanas (mediana) después de la última dosis de bevacizumab; se realizó una pancreaticoduodenectomía en 7 de los casos y una pancreatectomía distal en 1 de ellos.

## Discusión

Se cree que los fármacos cuyos blancos son ciertas moléculas que regulan el crecimiento celular pueden asociarse con los tratamientos quimiorradioterapéuticos con el propósito de mejorar el control del crecimiento tumoral. Este es el primer estudio que demostró que el bevacizumab es una droga que puede administrarse junto con la quimiorradioterapia de manera segura en los pacientes con cáncer de páncreas.

Con respecto al perfil de seguridad, es interesante mencionar que la tasa de eventos adversos gastrointestinales agudos de grado 3 relacionados con el tratamiento durante la quimiorradioterapia fue aceptable (22%), pero resultó aun menor (18%) en el subgrupo de pacientes en los que no hubo una excesiva inclusión de tejido normal durante la radioterapia. Por lo tanto, es fundamental el papel que cumplen los estudios complementarios por imágenes que se utilizan para determinar la superficie corporal que se va a irradiar; el uso de la tomografía computarizada de alta calidad, con protocolos específicos para el cáncer de páncreas y con la administración de sustancias de contraste por las vías oral e intravenosa contribuye a lograr una más exacta localización del tumor.

La tasa de supervivencia global a 1 año constatada en este trabajo resultó similar a la observada en un estudio previo (47% y 43%, respectivamente). Por lo tanto, concluyen los autores, el agregado de bevacizumab al tratamiento con capecitabina y radioterapia no prolonga la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108765](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108765)

## 8 - Estudio Aleatorizado de Fase III de Gemcitabina y Oxaliplatino versus Gemcitabina (Infusión de Dosis Fija) Comparado con Gemcitabina (Infusión de 30 Minutos) en Pacientes con Carcinoma Pancreático E6201: Investigación del Eastern Cooperative Oncology Group

Poplin E, Feng Y, Benson A y colaboradores

Cancer Institute of New Jersey, Brunswick; Dana-Farber Cancer Institute, Boston; Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University, Chicago, EE.UU.

*[Phase III, Randomized Study of Gemcitabine and Oxaliplatin versus Gemcitabine (Fixed-Dose Rate Infusion) Compared with Gemcitabine (30-Minute Infusion) in Patients with Pancreatic Carcinoma E6201: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group]*

*Journal of Clinical Oncology* 27(23):3778-3785, Ago 2009

*Ni la administración de una dosis fija de gemcitabina ni el régimen de gemcitabina combinada con oxaliplatino demostraron ser más útiles que el esquema clásico con gemcitabina para el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado.*

El adenocarcinoma de páncreas es la cuarta causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos y la octava en todo el mundo.

Se acepta que la monoterapia con gemcitabina es la mejor estrategia terapéutica para el cáncer pancreático metastásico ya que los esquemas que utilizan combinaciones de quimioterápicos no mejoran la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad.

Sin embargo, un estudio aleatorizado de fase II demostró que la infusión de una dosis fija de gemcitabina resulta superior a la infusión de 30 minutos, y los resultados de otro ensayo de fase III sugieren que la infusión de una dosis fija de gemcitabina combinada con oxaliplatino (GEMOX) se asocia con una mayor tasa de respuesta y una supervivencia libre de progresión más prolongada comparada con la administración de gemcitabina.

El *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 6201 comparó el tratamiento clásico con gemcitabina, la infusión de una dosis fija de este fármaco y el esquema GEMOX, y su principal criterio de valoración fue la supervivencia global de los pacientes.

## Métodos

Se incluyeron sujetos de 18 años o mayores con adenocarcinoma pancreático metastásico o localmente avanzado. Se permitió la inclusión de los pacientes tratados previamente con quimioterapia adyuvante, pero no de aquellos que habían recibido con anterioridad quimioterapia para la enfermedad metastásica. Cualquier aplicación de radioterapia debía haber terminado al menos 4 semanas antes del inicio del



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

estudio. Además, los pacientes debían tener un estado general de 0 a 2 de acuerdo con la clasificación utilizada por el ECOG.

Otros criterios de inclusión fueron un recuento de leucocitos mayor o igual a  $3\,500/\text{mm}^3$  y un recuento de neutrófilos de al menos  $1\,500/\text{mm}^3$ , recuento de plaquetas mayor o igual a  $125\,000/\text{mm}^3$ , bilirrubina menor de 2 mg/dl, aspartato aminotransferasa menor de 3 veces el límite superior normal y creatinina menor o igual a 1.5 veces el límite superior normal.

Se excluyeron las embarazadas y las mujeres en período de lactancia, así como los pacientes que habían presentado otros tumores dentro de los 5 años previos, excepto los casos de cáncer de piel no melanomas y no metastásicos, carcinoma *in situ* de cuello uterino o cáncer curado mediante cirugía o radioterapia de pequeño campo.

Los participantes fueron distribuidos al azar en 3 grupos, de manera tal que uno de ellos recibió gemcitabina (GEM), otro recibió la infusión de una dosis fija de gemcitabina (GEM-DF) y el tercer grupo fue tratado con el esquema GEMOX.

Los pacientes tratados con GEM recibieron un primer ciclo de  $1\,000\text{ mg}/\text{m}^2$  en una infusión semanal de 30 minutos durante 7 semanas, seguido de una semana sin tratamiento y ciclos subsiguientes de  $1\,000\text{ mg}/\text{m}^2$  del fármaco en una infusión semanal de 30 minutos durante 3 semanas, seguidos de una semana sin tratamiento. Los sujetos tratados con GEM-DF recibieron una infusión de 150 minutos de  $1\,500\text{ mg}/\text{m}^2$  de la droga los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes asignados a GEMOX recibieron  $1\,000\text{ mg}/\text{m}^2$  de gemcitabina durante 100 minutos el día 1 y  $100\text{ mg}/\text{m}^2$  de oxaliplatino durante 120 minutos el día 2 de cada ciclo de 14 días.

Se evaluaron los síntomas de los enfermos antes del tratamiento y después de las 8 y 16 semanas. Los pacientes que presentaron una progresión durante las primeras 8 semanas se consideraron como que no respondieron al tratamiento. Se utilizaron los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* para evaluar a los participantes cada 8 semanas.

Los síntomas relacionados con el tumor pancreático fueron un criterio secundario de valoración del estudio y se empleó una escala para valorar la intensidad de los síntomas tales como el dolor, la astenia, las náuseas, la pérdida de peso y la ictericia; además, se evaluó la capacidad de realizar las actividades cotidianas y de sobrellevar los efectos adversos del tratamiento.

## Resultados

Se estudiaron 824 pacientes; la media de edad fue de 63 años en los grupos GEM y GEMOX y 62 años en el grupo GEM-DF. El 96% de los pacientes recibieron al menos un ciclo de quimioterapia.

En el grupo tratado con GEMOX, la proporción de sujetos que suspendió el tratamiento por la progresión de la enfermedad fue menor (48%), pero el porcentaje de enfermos que presentaron efectos adversos que motivaron la suspensión de la terapia fue mayor (26%) comparado con los otros dos grupos. El efecto adverso más significativo fue la mielosupresión con disminución de los niveles de hemoglobina y del recuento de neutrófilos y de plaquetas; la mielosupresión resultó más importante en el grupo tratado con GEM-DF que en los otros dos grupos. Por otra parte, la neuropatía sensitiva de grado 3 se presentó en el 10% de los pacientes tratados con GEMOX.

Con respecto a la respuesta al tratamiento, sólo dos enfermos tuvieron una respuesta completa, de los cuales uno fue tratado con GEM-DF y el otro recibió GEMOX. El 6% de los individuos tratados con GEM, el 10% de los que recibieron GEM-DF y el 9% de los tratados con GEMOX presentaron una respuesta parcial. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a las tasas de respuesta cuando se consideraron tanto las respuestas totales como las parciales.

La mediana de la supervivencia fue de 4.9 meses para el grupo GEM, 6.2 meses para los pacientes tratados con GEM-DF y 5.7

meses para aquellos que recibieron GEMOX. Las tasas de supervivencia a 1 año fueron del 16% para el grupo GEM, del 22% para los pacientes tratados con GEM-DF y del 21% para aquellos asignados a GEMOX, mientras que las tasas de supervivencia a los 2 años fueron del 4%, 6% y 6%, respectivamente. Con respecto a la supervivencia libre de progresión, se observaron tasas de 2.6, 3.5 y 2.7 meses en los grupos GEM, GEM-DF y GEMOX, respectivamente. Por otra parte, se registraron tasas de supervivencia mayores en los pacientes con una enfermedad localmente avanzada comparados con aquellos con enfermedad metastásica (9.2 meses frente a 5.4 meses). Además, se observó que los individuos con un mejor estado general tuvieron mayores tasas de supervivencia. Es importante mencionar que los altos niveles de CA 19-9 se asociaron tanto con una menor supervivencia global como con una inferior supervivencia libre de progresión. De acuerdo con los resultados de los análisis univariado y multivariado, no hubo diferencias significativas entre los tratamientos en cuanto a la supervivencia global y a la supervivencia libre de progresión.

Al evaluar la intensidad de los síntomas, sólo se completaron 787 cuestionarios al inicio del tratamiento, 501 a las 8 semanas y 276 a las 16 semanas. Del 85% al 90% de los pacientes manifestaron astenia, falta de apetito y dificultad para realizar las actividades cotidianas al inicio del tratamiento, mientras que el 81% presentó dolor. Se debe destacar que no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la intensidad basal de los síntomas. La intensidad de la astenia, de la falta de apetito y de la pérdida de peso no se modificaron en los sujetos que continuaron en el estudio, pero la intensidad del dolor disminuyó.

## Discusión

La gemcitabina es el único citotóxico que demostró ser útil para la terapia del cáncer pancreático avanzado. Sin embargo, es importante mencionar que sólo una minoría de los pacientes responde al tratamiento con esta droga y esto se debe a la existencia de polimorfismos de la desoxitidina quinasa y de la citidina desaminasa, entre otras enzimas.

El presente estudio se realizó con el propósito de evaluar la utilidad de la terapéutica con una dosis fija de gemcitabina y de la terapia con esta droga asociada con oxaliplatino, y comparar estos esquemas con el tratamiento clásico con gemcitabina.

Para realizar el estudio se utilizó un número importante de pacientes y el criterio de valoración principal fue la supervivencia de estos enfermos. Si bien los pacientes tratados con el esquema GEM-DF tuvieron la mayor supervivencia global (6.2 meses), ni este tratamiento ni el esquema GEMOX resultaron significativamente mejores que el tratamiento clásico con gemcitabina para prolongar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

Los autores sostienen que luego de una década de uso de la gemcitabina en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado, no se lograron progresos importantes, y concluyen que es probable que la mejor forma de tratar a estos enfermos sea el con uso coordinado de múltiples fármacos que modifiquen los distintos mecanismos que causan este tumor.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resic.php/108768](http://www.sicisalud.com/dato/resic.php/108768)

## Novedades seleccionadas

### 9 - Describen las Complicaciones del Tratamiento de Supresión Androgénica en Ancianos

Mohile S, Mustian K, Dale W y colaboradores

**Critical Reviews in Oncology Hematology** 70(3):235-255, Jun 2009

El cáncer de próstata es una enfermedad frecuente en los ancianos y el 70% de estos tumores se diagnostican en hombres mayores de 65 años. Además, con el advenimiento de técnicas que facilitan el diagnóstico, estos tumores se diagnostican en estadios más tempranos y con mayor frecuencia. Si bien en muchos ancianos esta enfermedad tiene un comportamiento benigno y no compromete su expectativa de vida, aun sin tratamiento específico, con el aumento de la frecuencia del diagnóstico también se incrementa la utilización de tratamientos que pueden afectar la calidad de vida de los pacientes.

La privación de andrógenos, ya sea mediante la orquiectomía o con drogas es el tratamiento más empleado en los pacientes con cáncer de próstata. Se utiliza en quienes presentan compromiso sistémico, recurrencia bioquímica de la enfermedad y también luego del tratamiento local. Actualmente se tiende a indicar el tratamiento de supresión androgénica (TSA) cada vez en estadios más tempranos de la enfermedad, y en los ancianos es el utilizado con mayor frecuencia, tanto en monoterapia como combinado con otros tratamientos. Asimismo, cuando este tratamiento se indica en enfermos con compromiso sistémico, se debe prolongar de por vida, lo que implica que los pacientes deben tolerar efectos adversos (EA) por períodos prolongados. Los EA más frecuentes son los sofocos, la disminución de la libido, la disfunción eréctil y la osteoporosis. Por otra parte, este tratamiento se asociaría con la progresión de algunas enfermedades como la diabetes o las cardiovasculares y con una mayor prevalencia de deterioro cognitivo, funcional y físico.

Dada la frecuencia con que se utiliza el TSA en ancianos y que este tratamiento puede comprometer su calidad de vida, es importante que los médicos conozcan sus potenciales complicaciones y las estrategias para prevenirlas y tratarlas.

El TSA implica la inhibición del efecto de los andrógenos ya sea por la supresión de la producción de testosterona o por el bloqueo de los receptores de andrógenos, y esto se puede obtener con la castración, los tratamientos con antiandrógenos y la combinación de estas dos estrategias.

La orquiectomía es la modalidad de castración más antigua, es eficaz y económica, el efecto se produce rápidamente, no depende de la adhesión del sujeto y no se suele asociar con complicaciones importantes, pero en la actualidad, no es un método muy aceptado por los pacientes.

La castración hormonal se puede producir con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), que son tan eficaces como la orquiectomía, pero con un costo mucho más elevado. Aunque luego de la suspensión del tratamiento la concentración de testosterona suele retornar a los niveles basales, en los ancianos es menos probable que esto ocurra.

Otros fármacos utilizados para el TSA son el dietilbestrol, los antiandrógenos no esteroideos, como la bicalutamida, la flutamida y la nilutamida, que se unen a los receptores de andrógenos y que pueden causar un incremento de la testosterona y los antiandrógenos esteroideos. El dietilbestrol actúa sobre el hipotálamo, inhibiendo la producción de LHRH

y por lo tanto, reduciendo la producción de testosterona. El efecto del tratamiento se evidencia luego de dos semanas. Los antiandrógenos no esteroideos no serían tan eficaces cuando se utilizan como monoterapia y en general se utilizan en los pacientes en quienes se ha realizado una orquiectomía, para inhibir la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales. Sin embargo, el tratamiento combinado se asocia con una mayor incidencia de EA y mayores costos.

Otra modalidad de tratamiento combinado es la utilización cíclica de agonistas LHRH con antiandrógenos, indicados en función del valor del antígeno prostático específico (APE). Con esta modalidad, existen períodos en que el paciente no recibe los fármacos y aunque no se ha demostrado el beneficio de esta estrategia en estudios prospectivos y aleatorizados, se asociaría con una mejor calidad de vida y función sexual durante los períodos en que no se utilizan los fármacos.

Los sofocos son EA frecuentes del TSA, se presentan en el 58% al 80% de los pacientes. Su etiología es desconocida pero alteran significativamente la calidad de vida. En general, se producen espontáneamente, aunque pueden ser favorecidos por el estrés, el sueño insuficiente, los cambios de posición o la ingesta de líquidos calientes y aunque suelen durar pocos minutos, en ocasiones, pueden persistir hasta una hora y ser causa del abandono del tratamiento. Suelen aparecer con mayor frecuencia luego de tres meses del inicio del tratamiento y persistir por tiempo prolongado. Los autores recomiendan advertir a los pacientes que con el tratamiento pueden presentar este EA y eventualmente evaluar la frecuencia y la gravedad de los sofocos para determinar la necesidad de tratamiento.

La acupuntura podría ser útil para el tratamiento de los sofocos leves a moderados, aunque no se han realizado estudios controlados con placebo para evaluar su eficacia.

En algunos estudios se ha demostrado que los suplementos dietarios de soja, *Cimicifuga racemosa* y semillas de lino son eficaces para el tratamiento de los sofocos en mujeres perimenopáusicas, pero no se ha estudiado su utilidad en los hombres que reciben TSA. No se recomienda la utilización de vitamina E para el tratamiento de estos síntomas dado que se asocia con el aumento de la mortalidad y de complicaciones cardiovasculares.

Para los sofocos existen tratamientos hormonales con progestágenos, como el acetato de megestrol o la medroxiprogesterona de depósito o con estrógenos, como el dietilbestrol o los parches. El acetato de megestrol es el más utilizado en pacientes que reciben TSA y tiene una eficacia de hasta el 85%, aunque existen informes en los que el tratamiento se asoció con la progresión del tumor. También se demostró la reducción de la incidencia de sofocos en aproximadamente el 90% de los hombres tratados con medroxiprogesterona. Los EA del tratamiento con progestágenos son la retención hídrica, la disfunción sexual y el aumento de peso. El tratamiento con estrógenos es eficaz, pero se debe evaluar el riesgo, ya que se asocia con mayor incidencia de tromboembolia, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. Además, puede causar ginecomastia, para lo cual, los autores recomiendan ofrecer a los pacientes la irradiación profiláctica de las mamas antes del inicio.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

El gabapentín y los antidepresivos, particularmente los que inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) también parecen útiles. Se ha publicado un solo trabajo sobre la eficacia de la sertralina en el tratamiento de los sofocos secundarios al TSA, mientras que en estudios pequeños se describió que la venlafaxina tendría una eficacia del 50% al 68% en la reducción de este síntoma en pacientes con cáncer de mama y de próstata. Estos fármacos son bien tolerados. Asimismo, se demostró que el gabapentín en dosis de 900 mg/día es eficaz para el tratamiento de los sofocos en mujeres posmenopáusicas y en las que reciben tratamiento para el cáncer de mama, aunque no se han llevado a cabo estudios en pacientes que reciben TSA por cáncer de próstata.

En pacientes que reciben TSA es frecuente la aparición de anemia normocítica y normocrómica que puede afectar su calidad de vida al causar astenia y progresión de la fragilidad. La aparición de este EA sería más frecuente en quienes reciben tratamiento combinado y mejora con su suspensión.

Los autores recomiendan evaluar y corregir antes del inicio del tratamiento las causas potenciales de anemia, como el déficit de vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico o hierro. La eritropoyetina podría ser de utilidad, pero su toxicidad puede ser elevada.

Es frecuente que el TSA se asocie con alteraciones de la función sexual, ya que altera tanto la función eréctil como la libido. Estos EA suelen presentarse ya durante el primer año de tratamiento.

La disfunción eréctil, definida como la incapacidad de lograr y mantener una erección, es más frecuente en los enfermos que reciben tratamiento continuo y combinado; los tratamientos cíclicos y la monoterapia con antiandrógenos se asociarían con una menor incidencia. Los inhibidores de la fosfodiesterasa podrían ser útiles para tratar la disfunción eréctil en esta población, aunque el TSA podría interferir con el efecto de estos fármacos, que además están contraindicados en los pacientes con enfermedad coronaria grave y en quienes reciben tratamiento con nitritos. También se pueden utilizar estrategias no farmacológicas como los dispositivos de vacío, las inyecciones intracavernosas y las prótesis penianas.

La disminución de la libido también es un EA frecuente, aunque no se presenta en todos los pacientes. Es probable que otros factores, además del TSA estén involucrados en esta alteración. Los autores recomiendan evaluar antes del inicio del tratamiento el funcionamiento sexual de los pacientes y sus parejas.

El déficit de testosterona se asocia con la alteración del estado de ánimo y la disminución de la autoestima y el TSA puede ser causa de depresión, que es más frecuente en los hombres con antecedentes de este trastorno. Se recomienda la pesquisa de depresión y de otras alteraciones de la salud mental en los hombres que recibirán TSA. Los antidepresivos y la terapia conductual podrían ser de utilidad para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo secundarios a la supresión androgénica.

Asimismo, se describió que el TSA se asociaría con la aparición de alteraciones cognitivas, pero debido a las diferencias entre los estudios, hasta el momento no se ha podido establecer claramente la relación con el tratamiento, el patrón de estos trastornos y su impacto clínico. Sin embargo, los autores recomiendan evaluar las funciones cognitivas de los pacientes antes de iniciar el tratamiento y durante su curso, ya que estos trastornos impactarán sobre la adhesión al tratamiento, la calidad de vida de los pacientes y la morbimortalidad.

El TSA se asocia con aumento de peso y de la masa grasa, que junto con la disminución de la actividad y las alteraciones del perfil lipídico –aumento del colesterol total y de la

trigliceridemia– pueden favorecer la aparición de complicaciones cardiovasculares.

En estudios retrospectivos se ha observado que este tratamiento se asocia con el aumento de la incidencia del síndrome metabólico, mayor riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular y de mortalidad por causa cardiovascular, mientras que la orquiectomía se asociaría con un aumento del riesgo de diabetes. Destacan que los pacientes que presentan cáncer de próstata suelen ser ancianos, y en esta población son más frecuentes los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y también la mortalidad por causas diferentes del cáncer de próstata. Antes de iniciar el TSA se debe evaluar el riesgo cardiovascular y la presencia de síndrome metabólico e indicar medidas farmacológicas y no farmacológicas para reducir este riesgo. Además, es recomendable informar a los pacientes acerca del riesgo potencial sobre el metabolismo y el sistema cardiovascular antes de iniciar el tratamiento.

Las fracturas se asocian con deterioro de la calidad de vida, dolor, alteración de la funcionalidad, aumento de riesgo de internación, mayores gastos en salud e incremento de la mortalidad. El TSA se asocia con la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y el aumento del riesgo de fractura.

En los ancianos se produce una disminución de la DMO del 1% anual como consecuencia de la reducción de la concentración de testosterona y estradiol, y ésta aumenta hasta el 4.6% por año en quienes reciben TSA. La pérdida es mayor durante el primer año de tratamiento, pero persiste en los años siguientes. El tratamiento con bicalutamida, en cambio, causaría un incremento de la DMO.

Otros factores que influyen sobre el riesgo de osteoporosis son el índice de masa corporal (IMC), el consumo de alcohol y la presencia de otras comorbilidades como hipertiroidismo, enfermedades hepáticas y malabsorción. Los complementos de calcio, vitamina D y el ejercicio se asociarían con una menor pérdida de masa ósea.

Aunque la prevalencia de osteoporosis asociada con el TSA es elevada, no se han realizado estudios prospectivos para evaluar la incidencia de fracturas en esta población, pero en estudios retrospectivos se halló una mayor incidencia de complicaciones de la osteoporosis en pacientes que reciben este tratamiento. Se ha demostrado además que la edad mayor de 65 años y las comorbilidades son factores de riesgo independientes para la aparición de fracturas.

Los autores recomiendan evaluar los factores de riesgo de osteoporosis y fracturas de los pacientes, el riesgo de caídas, la presencia de sarcopenia y la realización de una densitometría antes de iniciar el TSA.

En las directrices de la *National Osteoporosis Foundation* se recomienda iniciar tratamiento en los pacientes que presentan un puntaje T menor de -2, si no presentan otros factores de riesgo, y en aquellos con puntaje T menor de -1.5 en presencia de otros factores de riesgo. Entre ellos se debe considerar el TSA prolongado, el IMC bajo, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, los antecedentes familiares de osteoporosis o fracturas y el antecedente personal de fracturas, además del riesgo de caídas y la utilización de dispositivos para movilizarse. Se debe recomendar la realización de actividad física, tanto para aumentar la fuerza muscular y la resistencia ósea como para reducir el riesgo de caídas.

Asimismo, se debe evaluar en cada caso la indicación de calcio y vitamina D, bisfosfonatos, estrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.

El TSA se asocia con el incremento de la masa grasa y la disminución de la masa magra (sarcopenia) y de la fuerza muscular. A su vez, la sarcopenia se asocia con la pérdida de

la funcionalidad y la aparición de fragilidad.

Aproximadamente el 25% de los ancianos de la comunidad presentan sarcopenia.

Se ha descrito que los hombres que reciben TSA presentan más limitaciones físicas que otros individuos de la misma edad que no reciben este tratamiento. Los autores recomiendan planificar programas de ejercicios aeróbicos y de resistencia muscular orientados a reducir el impacto del tratamiento sobre el sistema musculoesquelético. Si bien no está demostrado el beneficio de estos programas, es muy probable que el ejercicio físico resulte en el aumento de la masa muscular, reduzca el aumento de la masa grasa, alivie la fatiga y mejore la funcionalidad. Además podría reducir el impacto del tratamiento sobre el sistema cardiovascular y reducir la incidencia de caídas.

Los individuos que reciben TSA refieren deterioro de la calidad de vida global, disminución de la energía, trastornos en la esfera emocional que impactan sobre las relaciones sociales, alteraciones en la esfera sexual y mayor malestar general. Si bien estas alteraciones se han demostrado asociadas con todas las estrategias de supresión androgénica serían más frecuentes en los que reciben agonistas de la LHRH. Los factores asociados con una peor percepción de la calidad de vida fueron la concentración de testosterona y las comorbilidades, y serían más frecuentes en quienes reciben TSA por enfermedad localizada o por recaídas bioquímicas que entre los que presentan enfermedad metastásica.

En primera instancia, los investigadores recomiendan evaluar globalmente al paciente antes del inicio del tratamiento, considerando los factores que se pueden asociar con mayor morbilidad asociada con estos fármacos y también la expectativa de vida de cada paciente. Se debe realizar una evaluación multidimensional de la funcionalidad, la cognición, el ánimo, el estado nutricional, los fármacos que utiliza el paciente, la contención social, la dependencia física, las comorbilidades y la presencia de síndromes geriátricos que pueden asociarse con mayor toxicidad y morbilidad secundaria al tratamiento.

La prevalencia del cáncer de próstata aumenta con el envejecimiento de la población, y con ella, la utilización de tratamientos de supresión androgénica. Dadas las características de los ancianos –mayor número de comorbilidades, mayor prevalencia de síndromes geriátricos y alteraciones de la funcionalidad–, éstos son más vulnerables a los EA del tratamiento.

Antes del inicio del TSA se debe evaluar el riesgo de las complicaciones, que afectan la esfera cognitiva, emocional, sexual, el sistema cardiovascular, el metabolismo y la calidad de vida para determinar el mejor tratamiento para cada paciente en particular.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/107673](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/107673)

## 10 - Los Ancianos con Tumores del Estroma Gastrointestinal Tienen una Evolución similar a los Jóvenes

Tham C, Poon D, Foo K y colaboradores

*Critical Reviews in Oncology Hematology* 70(3):256-261, Jun 2009

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son neoplasias mesenquimáticas infrecuentes que asientan predominantemente en el tracto gastrointestinal. Representan sólo el 1% de los cánceres del tracto digestivo. Los autores afirman que aun cuando inicialmente se consideraba a los GIST como tumores benignos, hoy, con períodos de seguimiento más prolongados, se reconoce su potencial comportamiento maligno.

Los expertos refieren que la evolución de estos tumores, resistentes a la quimiorradioterapia, ha mejorado sustancialmente con la aparición del imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa.

Los GIST se presentan mayoritariamente en individuos de edad media o avanzada. Según informan los investigadores, no se han publicado hasta el momento estudios que analicen la evolución y el tratamiento de los GIST en los ancianos. En este trabajo retrospectivo, se aborda específicamente ese tema y lo compararon con un grupo de pacientes de menor edad.

El estudio incluyó a todos los pacientes con GIST con confirmación histológica, identificados a partir de la base de datos del Centro Nacional de Cáncer de Singapur, diagnosticados entre mayo de 2000 y diciembre de 2006.

Se tuvieron en cuenta los datos demográficos, las formas de presentación, la localización de los tumores, el tratamiento recibido y la evolución clínica. También se consignaron las comorbilidades de los pacientes, las cuales fueron clasificadas según el puntaje de morbilidad de Charlson.

La forma de presentación del tumor fue categorizada como localizada o metastásica según la extensión del tumor en el momento del diagnóstico. Los autores denominaron los GIST como avanzados cuando tenían metástasis al ser diagnosticados o cuando, habiéndose presentado como localizados, evolucionaron con la aparición de metástasis.

En relación con los datos patológicos, el tamaño tumoral medido por su diámetro mayor en cualquier dimensión fue clasificado como mayor o menor de 10 cm. También se agrupó a los tumores según su índice mitótico como bajo (menos de 5/50 campos de gran aumento) o alto (a partir de 5/50 campos de gran aumento).

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos según su edad: mayores y menores de 65 años. Los autores eligieron esa edad como valor de corte dado que después de los 65 años, la incidencia de cáncer aumenta en más de 10 veces.

La supervivencia global para cada paciente fue medida desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la muerte o aquella en la que el paciente fue visto con vida por última vez.

Para los casos con formas localizadas inicialmente, la supervivencia libre de recurrencia fue considerada desde el día del diagnóstico hasta el día en que apareció la recurrencia.

En los pacientes con enfermedad avanzada, la supervivencia libre de progresión para aquellos que recibieron imatinib se tomó desde la fecha del diagnóstico de la metástasis hasta aquella en la que se comprobó la progresión de la enfermedad.

Los datos de supervivencia fueron comparados entre los dos grupos etarios considerados.

Para los pacientes mayores de 65 años, se tomaron en cuenta también distintos factores pronósticos (sexo, estado funcional según los criterios ECOG, comorbilidades, índice de

Charlson, tamaño del tumor, índice mitótico y nivel sérico de albúmina) que pudieran afectar la supervivencia global, la supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia libre de progresión.

Ingresaron al estudio 48 pacientes. El tiempo de seguimiento promedio fue de 22.5 meses. La edad media al momento del diagnóstico fue de 59 años. Dieciocho pacientes (36.7%) eran mayores de 65 años. El 83.3% de ellos, tenían un buen estado funcional (criterios ECOG  $\leq$  2) y la misma proporción tenía menos de dos comorbilidades, con un índice de Charlson bajo.

Las localizaciones más frecuentes de los GIST fueron estómago e intestino delgado. La mayoría de ellos tuvieron evidencias a favor de un comportamiento maligno: índice mitótico alto (56.2%) y tamaño mayor de 10 cm (72.9%).

Las características de los pacientes y de los tumores fueron similares para ambos grupos etarios.

Once de los 18 portadores de GIST mayores de 65 años se presentaron con enfermedad localizada y fueron sometidos a resección quirúrgica. En 5 de ellos (45.4%) aparecieron metástasis posteriormente. El tiempo de supervivencia libre de recurrencia promedio fue de 18.5 meses.

En el grupo de pacientes menores de 65 años, 13 de los 20 (65%) que se habían presentado con enfermedad localizada sufrieron una recurrencia en un tiempo promedio de 13.3 meses. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. El análisis univariado demostró que en el grupo de mayor edad, la presencia de comorbilidades se asoció con un menor tiempo libre de recurrencia ( $p = 0.046$ ).

Trece de los 18 pacientes de mayor edad presentaron metástasis (8 al momento del diagnóstico y 5 de aparición posterior). Once de ellos recibieron imatinib. Se observó una respuesta completa en 2, una respuesta parcial en 6 y la progresión de la enfermedad en 3. La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa más respuesta parcial) fue de 72.7%. La supervivencia libre de progresión de la enfermedad promedio fue de 33 meses.

De los pacientes menores de 65 años, 23 presentaron metástasis (13 al momento del diagnóstico y 10 como recurrencia). Todos ellos recibieron imatinib. La tasa de control de la enfermedad para este grupo fue de 78.2% y el tiempo de supervivencia libre de progresión resultó de 36.3 meses.

Para los parámetros detallados no se verificaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos etarios.

En los mayores de 65 años, el análisis univariado demostró que un nivel bajo de albúmina ( $< 30\text{g/l}$ ) se asoció con un tiempo de supervivencia libre de progresión de menor duración ( $p = 0.047$ ).

El tiempo global de supervivencia en los mayores de 65 años fue de 37.6 meses en promedio, mientras que en los menores de 65 años fue de 97.2 meses. Sin embargo, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

La presencia de comorbilidades determinó un menor tiempo de supervivencia global en los mayores de 65 años ( $p = 0.005$ ). En un análisis multivariado que consideró la presencia de comorbilidades, el estado funcional y el índice mitótico, el primer factor fue el único asociado a la supervivencia global.

Los autores comunican que su trabajo es el primero en analizar una población de edad avanzada con GIST y compararla con portadores de ese tumor de menor edad. Señalan dos limitaciones de su estudio: su carácter retrospectivo y el limitado número de pacientes. Hacen notar

que las características de los tumores fueron similares en ambos grupos, así como los resultados obtenidos con el tratamiento. No se demostraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia libre de recurrencia, a la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global. En realidad, en los trabajos publicados no se menciona la edad como un factor pronóstico de los GIST, por lo cual, dicen, la edad no debería ser un parámetro para la decisión del enfoque terapéutico.

Los investigadores enfatizan que en el grupo de pacientes mayores de 65 años, la presencia de comorbilidades se asoció con una menor supervivencia global. Ese factor puede afectar la toma de decisiones terapéuticas, el resultado del tratamiento y hasta determinar la muerte. Asimismo, la existencia de enfermedades asociadas implica la necesidad de varios tratamientos, con la posibilidad de interacciones medicamentosas entre el imatinib y otros fármacos que se metabolizan a través del complejo p450.

Otros factores a tener en cuenta para decidir el tratamiento en los ancianos, indican los expertos, es su estado funcional, cognitivo, nutricional y psicosocial.

Por otra parte, los autores señalan que casi el 50% de sus pacientes ancianos, presentaron recurrencias después de la resección quirúrgica. El probado efecto del imatinib en los pacientes con GIST avanzado ha planteado la posibilidad de evaluar su papel como terapia adyuvante. Los datos preliminares de un estudio en fase III hallaron menos recurrencias en los pacientes que lo recibieron en comparación con el placebo tras 1.2 años de seguimiento.

Según sus autores, este trabajo demuestra que los pacientes ancianos con GIST evolucionan de un modo similar a los pacientes de menor edad. En los primeros, la presencia de comorbilidades afecta negativamente la supervivencia global. Una evaluación completa de los problemas médicos y psicosociales de estos pacientes, concluyen los autores, resulta útil para la elección del enfoque terapéutico con el consiguiente impacto en la supervivencia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/107674](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/107674)

## 11 - La Quimioterapia no Modificaría la Evolución en la Mayoría de las Mujeres con Cáncer de Mama Avanzado

Barrios C, Sampaio C, Vinholes J, Caponero R

Annals of Oncology 20(7):1157-1162, Jul 2009

Las hormonas sexuales femeninas son cruciales en la aparición y en el crecimiento del cáncer de mama. Se estima que alrededor del 65% de los tumores que se diagnostican en mujeres premenopáusicas y que cerca del 80% de los que aparecen luego de la menopausia tienen receptores para estrógenos (RE+). En Brasil, recuerdan los autores, la incidencia anual estimada del cáncer de mama es de alrededor de 50 000 casos; se diagnostican alrededor de 37 000 nuevos casos de cáncer con RE por año.

En aproximadamente el 90% de las enfermas, el cáncer de mama se diagnostica en un estadio precoz, potencialmente curable. Sin embargo, más de la mitad de estas pacientes, tratadas localmente y con terapia adyuvante, presentarán metástasis sistémicas. En las pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y en las mujeres que presentan recidivas sistémicas después de la terapia inicial se dispone de muy pocas estrategias de terapia y la mayoría fallecerá como consecuencia de la

enfermedad. Según las características del tumor y de la enferma, las estrategias que pueden intentarse en esta situación incluyen la quimioterapia, la terapia endocrina, los agentes dirigidos al factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER-2) y los fármacos antiangiogénicos.

La quimioterapia tiene un papel primordial en las pacientes con cáncer de mama avanzado; también representa la modalidad de primera línea para las enfermas con tumores que no expresan RE (RE-). Independientemente de la expresión del RE y cuando hay expresión sustancial del HER-2, el agregado del trastuzumab se asocia con una mejor supervivencia respecto de la quimioterapia aislada.

El cáncer de mama avanzado RE+ representa un desafío en términos de elección de la mejor estrategia terapéutica inicial. La terapia endocrina puede ser útil, especialmente en los fenotipos tumorales menos agresivos, por ejemplo, en aquellos en los que predominan las metástasis óseas y de los tejidos blandos. En cambio, la quimioterapia (inclusive en los tumores RE+) representa la opción de elección en las enfermas que presentan compromiso visceral múltiple –metástasis pulmonares, compromiso de la médula ósea, meningitis carcinomatosa o metástasis hepáticas importantes. Cabe mencionar, añaden los autores, que la simple presencia de metástasis cerebrales no se considera una indicación definitiva de quimioterapia; muchas enfermas con estas características tienen poco compromiso pulmonar o hepático y manifestaciones clínicas escasas de manera tal que son buenas candidatas para el tratamiento hormonal. En este trabajo, los autores analizan el papel de la quimioterapia en el cáncer de mama avanzado RE+.

Desde que se comprobó que la ooforectomía se asocia con regresión del cáncer de mama se sabe que los estrógenos tienen un papel esencial en la historia natural de esta neoplasia. Las diversas terapias disponibles están destinadas a reducir el nivel de estrógenos o a bloquear los procesos de señalización que siguen a la interacción entre el receptor y el ligando. El tamoxifeno, los moduladores selectivos de los RE, los inhibidores de la aromatasa de tercera generación y el fulvestrant representan algunas modalidades de terapia hormonal. La estrategia recomendada consiste en la administración de un único agente; el agregado de otros fármacos está indicado cuando hay progresión de la enfermedad.

El tamoxifeno, aprobado por la *Food and Drug Administration* en 1977, fue la terapia hormonal de elección para el cáncer de mama hasta finales de la década de 1990. Posteriormente, los estudios revelaron que los inhibidores de la aromatasa son más eficaces que el tamoxifeno, en el contexto de la terapia de primera línea; más recientemente se comprobó que el fulvestrant se asocia con una eficacia y con un perfil de toxicidad semejantes a los que se logran con los inhibidores de la aromatasa (anastrozol y exemestano). La disponibilidad de estos agentes y la introducción del fulvestrant permite retrasar significativamente la quimioterapia y, por lo tanto, mejorar la calidad de vida de las enfermas con cáncer de mama avanzado.

Los estudios más recientes evaluaron el efecto de la quimioterapia en las mujeres con cáncer de mama avanzado, independientemente del estado del RE o del receptor de progesterona. Sin embargo, en opinión de los autores, los resultados en los diversos subgrupos no han sido comunicados en forma adecuada de manera tal que no se conoce con exactitud el papel de esta forma de tratamiento en la enfermedad RE+ en comparación con los tumores RE-. Tampoco se evaluaron correctamente las pacientes con compromiso visceral sintomático. Por su parte, muchas enfermas incluidas en los estudios de quimioterapia han

recibido terapia hormonal previamente o son refractarias al tratamiento hormonal. Por lo tanto, la información disponible no permite conocer el efecto de los agentes citotóxicos respecto de la terapia hormonal en los tumores más agresivos.

Algunos estudios compararon la terapia endocrina y la quimioterapia en pacientes con enfermedad metastásica. Un trabajo en 92 mujeres reveló índices más altos de respuesta en el primer grupo (49% en comparación con 21%). La supervivencia fue significativamente más prolongada en las enfermas premenopáusicas tratadas con quimioterapia mientras que la terapia hormonal se acompañó de índices de respuesta y de supervivencia semejantes a los asociados con la quimioterapia en las pacientes posmenopáusicas, especialmente en los casos con enfermedad predominante de los tejidos blandos.

En una amplia investigación en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama (sin descripción del estado del receptor) se comparó la evolución asociada con la doxorubicina más ciclofosfamida seguidas de tamoxifeno respecto del tamoxifeno seguido de ciclofosfamida. La supervivencia global fue casi igual en los dos grupos. Las metástasis hepáticas, un intervalo breve libre de enfermedad, el mal estado general y la quimioterapia adyuvante previa fueron algunos de los factores de mal pronóstico, independientemente del grupo de terapia. La quimioterapia inicial no se asoció con una mejor supervivencia en ningún subgrupo. En otro estudio se comparó la quimioterapia combinada seguida de tamoxifeno o el esquema inverso, después de la progresión de la enfermedad. El índice de respuesta y su duración fueron mayores con el tratamiento hormonal. En otra investigación en 60 pacientes con enfermedad avanzada refractaria al tamoxifeno, la mitoxantrona se asoció con un índice más alto de respuesta que el acetato de megestrol; sin embargo, no se observaron diferencias en el tiempo hasta la progresión tumoral.

Un metanálisis no reveló diferencias significativas en términos de la supervivencia global entre las enfermas que recibieron terapia hormonal o quimioterapia. Cabe mencionar, sin embargo, que alrededor del 50% de las mujeres incluidas presentaban enfermedad visceral, uno de los hallazgos que por lo general se tiene en cuenta para indicar quimioterapia. Aunque el análisis global de los datos sugirió un beneficio sustancial a partir de la quimioterapia, los dos trabajos más amplios mostraron resultados opuestos; la heterogeneidad entre los estudios evaluados fue significativa de manera que la interpretación final es compleja. Aunque la información en relación con la toxicidad y la calidad de vida también es limitada, la quimioterapia sería más desfavorable en este sentido. Un hecho importante a considerar es que los trabajos evaluados en el metanálisis se publicaron entre 1963 y 1995 y que algunos de ellos abarcaron pacientes con tumores RE-. Más aun, muchos de los agentes antineoplásicos empleados ya no se utilizan. Por ende, todavía no se dispone de datos precisos en relación con los agentes más nuevos y la terapia hormonal en las pacientes con tumores RE+ o con cáncer de mama avanzado. Además, debido a que en los estudios las participantes no se seleccionaron en función de la agresividad de la enfermedad, no es posible establecer el papel de la quimioterapia en el subgrupo de pacientes con cánceres agresivos.

En las enfermas con enfermedad precoz, el beneficio de la quimioterapia se observa casi exclusivamente en los casos RE-. El *International Breast Cancer Study Group Trial V* mostró una ventaja sustancial con la quimioterapia en las mujeres posmenopáusicas con tumores RE-; en cambio en

las pacientes con tumores RE+ y en las enfermas premenopáusicas, esta forma de tratamiento no fue más eficaz. En el *Trial IX*, el agregado de quimioterapia al tamoxifeno mejoró la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global sólo en el subgrupo de pacientes con tumores RE-. El *Intergroup Trial 0100* confirmó que la quimioterapia no se asocia con un beneficio adicional en las mujeres con tumores que expresan fuertemente RE. Por su parte, un análisis retrospectivo del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial 20* reveló que el agregado de la quimioterapia combinada con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo al tamoxifeno sólo es más eficaz en las pacientes que presentan un elevado riesgo de recurrencia (según los resultados del estudio genético). Aunque otros estudios no confirmaron ningún beneficio de la quimioterapia según la expresión de los receptores, la información en conjunto sugiere que los tumores RE+ presentan índices de respuesta patológica completa más bajos en respuesta a la quimioterapia adyuvante que los tumores RE-. Más aun, los inhibidores de la aromatasa parecen asociarse con índices de respuesta objetiva y con posibilidad de preservación de la mama, similares a los que se logran con la quimioterapia en las pacientes posmenopáusicas con tumores con receptores hormonales.

La expresión del HER-2 se asocia con un pronóstico más desfavorable en las pacientes con cáncer de mama. Alrededor del 10% de los tumores RE+ expresan fuertemente el HER-2 y los datos preclínicos sugieren que este fenómeno se acompaña de resistencia al tratamiento hormonal, especialmente al tamoxifeno. En cambio, los inhibidores de la aromatasa parecen asociarse con mejores índices de respuesta. En una investigación en 208 pacientes con tumores HER-2+, RE+, la evolución fue significativamente más favorable en las mujeres tratadas con anastrozol más trastuzumab. Los estudios en conjunto sugieren que los agentes hormonales, aisladamente o en combinación con el trastuzumab, tienen un papel decisivo en algunas enfermas particulares con tumores HER-2, RE+. No obstante, por el momento no se dispone de marcadores predictivos y las decisiones terapéuticas deben ser individualizadas.

No existen dudas de que el cáncer de mama abarca un amplio grupo de subtipos histológicos. La posibilidad de conocer la expresión de múltiples genes ha modificado considerablemente la clasificación de estos tumores, con consecuencias pronósticas sustanciales.

El estudio genómico permite, por ejemplo, distinguir entre los tumores RE+ en al menos dos subgrupos, con un pronóstico diferente. No obstante, todavía no se sabe si el análisis de los hallazgos genéticos realmente tiene efectos clínicos relevantes ya que por ahora se consideran los resultados fenotípicos y el perfil de riesgo de la enferma.

La información sugiere que las pacientes con tumores RE- son las que más se benefician a partir de la quimioterapia. En las mujeres con tumores RE+, en cambio, deben considerarse diversos aspectos antes de establecer con precisión el papel de la quimioterapia. Esta situación es particularmente manifiesta en las pacientes posmenopáusicas ya que el beneficio de la quimioterapia se reduce con la edad. En este contexto se esperan con mucha ansiedad los resultados de dos amplias investigaciones prospectivas actualmente en marcha.

El control de los síntomas y la calidad de vida representan aspectos esenciales a tener en cuenta en el momento de decidir el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. Si bien la terapia de las recurrencias sistémicas puede prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida,

dicho abordaje no es curativo. Por lo tanto, las terapias menos tóxicas –agentes hormonales–son las de elección siempre que sea posible. La revisión de la literatura sugiere que en ausencia de una crisis visceral, los agentes hormonales deben ser considerados de primera línea en el tratamiento de los tumores RE+ y en el cáncer de mama metastásico ya que son eficaces y se asocian con un perfil de toxicidad razonable.

Aunque algunos antineoplásicos o la quimioterapia combinada pueden asociarse con índices mayores de respuesta y con una respuesta más rápida, la evolución global de la enfermedad no parece modificarse en forma sustancial. En la práctica, la mayoría de la enfermas suele recibir quimioterapia y terapia hormonal en el curso de la enfermedad; por ende, deben seleccionarse correctamente las situaciones en las cuales el tratamiento agresivo puede ser más beneficioso; este aspecto es particularmente importante en las pacientes posmenopáusicas. Por el momento, la terapia hormonal aislada no es útil en las pacientes con tumores HER-2. A pesar de los resultados preliminares alentadores, aún no se estableció con precisión el papel del fulvestrant en las enfermas con tumores RE+, HER-2+.

En conclusión, todavía no se dispone de resultados definitivos para las pacientes con tumores pasibles de responder a la terapia hormonal, en relación con la evolución asociada con cada una de las modalidades de tratamiento. En las mujeres con enfermedad asintomática y con posibilidad de respuesta a la terapia hormonal, esta estrategia es la más adecuada por su eficacia y seguridad. En las enfermas con tumores RE+ HER-2+, el trastuzumab, solo o en combinación con la quimioterapia, sigue siendo el tratamiento de elección.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/108745](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/108745)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.



# Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes esquemas a base de taxanos se asocia con una mayor supervivencia libre de progresión, en las pacientes con cáncer de mama metastásico?	A) Paclitaxel administrado cada 3 semanas. B) Docetaxel administrado una vez por semana. C) Docetaxel administrado cada 3 semanas. D) Paclitaxel-nab administrado una vez por semana.
2	Señale cuáles de los siguientes son factores pronósticos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas:	A) Estadio de la enfermedad y estado funcional. B) Sexo y origen racial. C) Tabaquismo. D) Todas son correctas.
3	¿Qué efecto tiene el tratamiento con 50 mg diarios de sunitinib, en los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado?	A) Se asocia con un índice elevado de respuesta. B) Se asocia con un índice elevado de supervivencia libre de progresión. C) Ambos efectos. D) Se asocia con una toxicidad inaceptable.
4	¿Cuál es el efecto adverso más importante de la radioterapia y la quimioterapia con gemcitabina en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado?	A) Aplasia medular. B) Neuropatía grave. C) Toxicidad renal. D) Neumonitis por radiación.
5	¿Cuál es la utilidad de la evaluación de la expresión genética de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas?	A) Tiene importancia relacionada con el pronóstico. B) Permite seleccionar a los pacientes que se benefician con quimioterapia adyuvante. C) Ambas son correctas. D) Sólo tiene fines experimentales en la actualidad.
6	¿Cuáles son las complicaciones más graves asociadas con el tratamiento con bisfosfonatos, en los pacientes con mieloma múltiple?	A) La osteonecrosis de la mandíbula. B) La insuficiencia renal. C) La esofagitis. D) Todas ellas.
7	¿Cuál de las siguientes opciones referidas al bevacizumab es correcta?	A) Es útil en los carcinomas metastásicos de colon, pulmón, riñón y mama. B) Potencia la toxicidad celular de la radiación. C) A y B son correctas. D) Ninguna de las opciones es correcta.
8	¿Cuál de las siguientes afirmaciones referidas al tratamiento del cáncer de páncreas avanzado es correcta?	A) El tratamiento clásico con gemcitabina (GEM) es útil en todos los casos. B) La utilidad del tratamiento clásico con GEM depende de los polimorfismos de ciertas enzimas. C) La combinación GEMOX siempre se asocia con una mayor tasa de supervivencia comparada con GEM. D) 1 y 3 son correctas.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Paclitaxel-nab administrado una vez por semana.	El paclitaxel-nab administrado una vez por semana podría representar una alternativa válida al docetaxel, cada 3 semanas, como primera línea de tratamiento para las pacientes con cáncer de mama metastásico.	D
2	Todas son correctas.	Los factores pronósticos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas incluyen el estadio de la enfermedad, el estado funcional, el sexo, el origen racial, el tabaquismo y el tipo histológico, y afectan de manera significativa la supervivencia en estos pacientes.	D
3	Se asocia con una toxicidad inaceptable.	Este esquema de dosificación se asocia con una toxicidad muy alta; los estudios futuros deberán evaluar la utilidad de dosis más bajas, por ejemplo, de 37,5 mg por día.	D
4	Neumonitis por radiación.	El tratamiento simultáneo del cáncer de pulmón con agentes citotóxicos y con radioterapia induce neumonitis con mucha frecuencia.	D
5	Ambas son correctas.	Las características de la expresión genética en el cáncer de pulmón de células no pequeñas resultan útiles tanto para definir grupos de pacientes según el pronóstico como para seleccionar enfermos de alto riesgo que podrían beneficiarse con la quimioterapia adyuvante.	C
6	Todas ellas.	La osteonecrosis, la insuficiencia renal y la esofagitis, aunque infrecuentes, son las complicaciones más graves asociadas con el uso de los bisfosfonatos.	D
7	A y B son correctas.	El bevacizumab puede potenciar la toxicidad celular de la radiación y es útil cuando se lo asocia con quimioterapia para el tratamiento de los carcinomas metastásicos de colon, pulmón, riñón y mama.	C
8	La utilidad del tratamiento clásico con GEM depende de los polimorfismos de ciertas enzimas.	Sólo una minoría de los pacientes responde al tratamiento con gemcitabina y esto se debe a la existencia de polimorfismos de ciertas enzimas tales como la desoxitidina quinasa y la citidina desaminasa.	B