

Colección

# Trabajos Distinguidos

serie **Oncología**

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

Volumen 20, Número 4, Agosto 2010

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

### Artículos originales

- A - Tumores Malignos de Cavidad Nasal y Senos Paranasales**  
Carlos Ruggeri, SIIC..... 2

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

- 1 - **Tratamiento Farmacológico de los Tumores del Estroma Gastrointestinal: Actualización del Papel del Sunitinib**  
Blay J  
Annals of Oncology 21(2):208-215, Feb 2010..... 8
- 2 - **Paradigmas Terapéuticos para el Cáncer Avanzado de Pulmón de Células No Pequeñas en la Era de las Múltiples Líneas de Tratamiento**  
Stinchombe T, Socinski M  
Journal of Thoracic Oncology 4(2):243-250, Feb 2009.....9
- 3 - **Nuevos Enfoques Terapéuticos para el Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico**  
Fernández Y, Cueva J, García-Estévez L y colaboradores  
Cancer Treatment Reviews 36(1):33-42, Feb 2010..... 11
- 4 - **Se Descarta cualquier Relación entre el HPV y el Cáncer Lingual Agresivo en las Personas Jóvenes**  
Salem A  
Annals of Oncology 21(1):13-17, Ene 2010..... 13
- 5 - **Utilidad Diagnóstica de la Expresión de Claudinas en el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas: Diferencias en el Perfil de Expresión de los Carcinomas de Células Escamosas y los Adenocarcinomas**  
Jung J, Jung C, Yoo J, Lee K  
Pathology Research and Practice 205(6):409-416, Jun 2009..... 14
- 6 - **Beneficio de los Taxanos Administrados Semanalmente o cada Tres Semanas sobre la Supervivencia Global en el Cáncer de Mama Avanzado: Un Metaanálisis**  
Mauri D, Kamposioras K, Polyzos N y col.  
Cancer Treatment Reviews 36(1):69-74, 2010.....16
- 7 - **La Respuesta Tumoral y la Resecabilidad Secundaria de las Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorrectal luego de la Quimioterapia Neoadyuvante con Cetuximab: El Estudio CELIM Aleatorizado de Fase II**  
Folprecht G, Gruenberger T, Köhne C y col.  
Lancet Oncology 11(1):38-47, Ene 2010..... 17
- 8 - **Tratamientos Combinados para los Tumores del Estroma Gastrointestinal luego de la Terapia con Imatinib y Sunitinib**  
Pantaleo M, Nannini M, Biasco G y col.  
Cancer Treatment Reviews 36(1):63-68, Feb 2010..... 19

- 9 - **Resultados a Largo Plazo de un Estudio Aleatorizado de Cirugía con Quimioterapia Preoperatoria o sin ella en el Cáncer de Esófago**  
Allum W, Stenning S, Langley R y col.  
Journal of Clinical Oncology 27:5062-5067, 2009.....21

### Novedades seleccionadas

- 10 - **Debaten la Utilidad de la Radioterapia Holocraneal en Pacientes con Melanoma**  
Cranmer L, Jeter J, Stea B  
Lancet Oncology 11(1):13-14, Ene 2010..... 23
- 11 - **Pemetrexed en la Terapia de Mantenimiento en el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas No Escamoso**  
Ciuleanu T, Brodowicz T, Bellani C  
Lancet 374(9699):1432-1440, Oct 2009..... 23
- 12 - **La Selección Adecuada de la Quimioterapia de Primera Línea Mejora los Resultados de la Cirugía Oncológica**  
Tejpar S, Van Cutsem E, Adam R  
Lancet Oncology 11(1):4-5, Ene 2010..... 15
- 13 - **Terapias Moleculares Dirigidas en el Cáncer de la Vía Biliar**  
Furuse J  
Lancet Oncology 11(1):5-6, Ene 2010.....25
- Contacto Directo..... 27  
Autoevaluaciones de Lectura,  
Respuestas Correctas..... 28

### Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	A, 1, 2, 4-6, 10, 13
Atención Primaria.....	4
Bioética.....	10
Bioquímica.....	3-6
Cirugía.....	A, 2, 7, 9, 12, 13
Dermatología.....	4, 10
Diagnóstico por Laboratorio.....	1, 4-6
Diagnóstico por Imágenes.....	A, 13
Epidemiología.....	4
Farmacología.....	1-3, 6, 11, 13
Gastroenterología.....	1, 4, 8, 9, 13
Genética Humana.....	1, 6
Geriatría.....	A, 3, 5, 6, 10
Inmunología.....	3
Infectología.....	4
Medicina Familiar.....	5
Medicina Farmacéutica.....	1-3
Medicina Interna.....	A, 1, 2, 10, 11, 13
Neumonología.....	2, 5, 11
Neurocirugía.....	10
Neurología.....	10
Obstetricia y Ginecología.....	3, 6
Odontología.....	A, 4
Otorrinolaringología.....	A, 4





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 Astarloa, Michel Batlouini, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovitis †, 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 Valentiniuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

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

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

**SIIC Chile:** Oficinas Científicas Santiago,  
Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Padre Mariano  
N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)  
Director: Marcos Gastón Duffau Toro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile,  
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

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

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

**SIIC España:** Oficina Científica Barcelona,  
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrot  
Pl. Margall 19, 08024

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.  
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos  
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus  
firmantes o de los autores que han redactado los artículos  
originales. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y  
Temas Maestros son marcas y procedimientos 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](http://www.siicsalud.com)

  
Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

Director Científico  
**Daniel Lewi**

### Comité de Expertos en Oncología

(en actualización)

Ana María Alvarez, Francisco Arcia Romero, Arturo Arrighi, Arturo Beltrán Ortega, Edgardo Bernardello, Dante Calandra, Jesús Cárdenas Sánchez, Federico S. Coppola, Hernán Cortés Funes, H. Pablo Curutchet, Gustavo de Simone, René Del Castillo, Jaime de la Garza, Alba de la Torre, Carlos Garbino, Javier García Conde, Jorge Gori, Eduardo Luis Huertas, Bernardo A. Leone, Rogério C. Lienbaum, Leonardo McLean, Raul Marchiavelli, Elizabeth Mickiewicz, José Mordoh, Adolfo Horacio Mosto, Jorge Novelli, Luis Orlandi Jorquera, Santiago Pavlovsky, Roberto N. Pradier, Miguel Prats Esteve, Luisa Rafailovici, Gonzalo Rubio, Berta Roth, Joao Sampaio Goesps, Julio C. Sánchez Avalos, Carlos Sánchez Basurto, Prof. Gilberto Schwartzman, Juan M. San Román Terán, Jorge S. Souen, Lino Torre Eleizegui, Daniel Torchinsky, Carlos Vallejos 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
Andrologia	European Urology	Mayo Clinic Proceedings
Annals of Internal Medicine	European Urology Supplements	Medicina (Buenos Aires)
Annals of Oncology	Experimental Oncology	Medicina Clínica
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Factores de Riesgo - SIIC	Medicine et Hygiène
ANZJOG	Gynecologic Oncology	Neurology in Practice
Archives of Internal Medicine	Haematologica	New England Journal of Medicine (NEJM)
Archives of Pathology & Laboratory Medicine	Hepatology	Nutrition and Cancer
Archivos Españoles de Urología	HPB	Oncologist
BBA Reviews on Cancer	Human Pathology	Oncology
BMC Cancer	Human Reproduction	Oncology Research
Blood	Indian Journal of Cancer	Oncology Today
Bone Marrow Transplantation	Indian Journal of Medical Research	Pharmacological Reviews
Breast	International Brazilian Journal of Urology	Pharmacotherapy
Breast Cancer Research	International Cancer Nursing News	Postgraduate Medical Journal
Breast Cancer Research and Treatment	International Journal of Cancer	QJM: An International Journal of Medicine
British Journal of Cancer	International Journal of Clinical Practice	Radiation Research
British Journal of Haematology	International Journal of Hyperthermia	Radiography
British Medical Journal (BMJ)	International Journal of Oncology	Radiology
Bulletin du Cancer	International Journal of Pharmaceutical Medicine	Radiotherapy and Oncology
CA: A Cancer Journal for Clinicians	International Journal of Radiation Biology	Revista Argentina de Cancerología
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	Revista Argentina de Urología
Cancer	Irish Medical Journal	Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia
Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals	Japanese Journal of Clinical Oncology	Revista de Oncología
Cancer Causes and Control	Journal de Pediatria	Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Cancer Cell	Journal of Cancer Research and Therapeutics	Salud(i)Ciencia - SIIC
Cancer Gene Therapy	Journal of Clinical Oncology	Scandinavian Journal of Surgery
Cancer Immunology and Immunotherapy	Journal of Internal Medicine	Scottish Medical Journal
Cancer Investigation	Journal of Investigative Dermatology	Seminars in Hematology
Cancer Journal from Scientific American	Journal of Oncology	Seminars in Oncology
Cancerología	Journal of Pediatric Oncology	South American Journal of Cancer
Chemotherapy Foundation	Nursing	Southern Medical Journal
Chest	Journal of the American Medical Association (JAMA)	São Paulo Medical Journal
Chinese Medical Journal (CMJ)		Technology in Cancer Research & Treatment
Clinical and Translational Oncology		Tohoku Journal of Experimental Medicine
Clinical Cancer Research		Tumor Research

## Artículos distinguidos

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

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

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

### A - Tumores Malignos de Cavidad Nasal y Senos Paranasales



Carlos Santiago Ruggeri, Columnista Experto  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Médico del Servicio de ORL. Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/autorb.php/99252](http://www.siicsalud.com/dato/autorb.php/99252)

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

#### Abstract

*Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses are uncommon. They account for less than 1% of all malignant neoplasms and 3% of head and neck tumors. Malignancies of the sinonasal tract are more frequent in men than in women and are diagnosed more frequently between the ages of 50 and 70. We conducted a retrospective study of 29 patients with malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses treated over a period of 19 years. The results of the head and neck physical exam and pathology studies were thoroughly analyzed, determining the most frequent signs and symptoms on consultation, and the location and histopathology of the tumors found. The treatment varied according to the location, extension and histopathology of the tumors, the clinical condition of the patient and the patient's wishes. Treatment options varied between surgery, radiotherapy, chemotherapy, surgery with postoperative radiotherapy, and concurrent chemioradiotherapy. The disease-free survival rate of the 28 patients treated was 64.3% including one patient who died 7 years after treatment. We excluded one patient, treated with radiotherapy with an initial 80% response, who did not come to follow-up. Overall survival was 71.5%.*

#### Resumen

Los tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales son infrecuentes, comprenden menos del 1% de todas las neoplasias malignas y representan el 3% de los tumores originados en cabeza y cuello. Son más comunes en hombres que en mujeres y se diagnostican con más frecuencia entre los 50 a 70 años de edad. Se hizo un estudio retrospectivo sobre 29 pacientes con tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales tratados en un período de 19 años. Se analizaron los resultados de la evaluación otorrinolaringológica, se determinaron los signos y síntomas más frecuentes de consulta, localización e histopatología de los tumores. El tratamiento varió de acuerdo con la ubicación, extensión, e histopatología del tumor, condición clínica y deseo del paciente. Consistió en cirugía, radioterapia, quimioterapia, cirugía más radioterapia posoperatoria, quimioterapia y radioterapia concurrente. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los 28 pacientes tratados (se excluyó un paciente tratado con radioterapia y respuesta del 80% que no volvió a control) fue de 64.3%, incluyendo un paciente que murió 7 años después del tratamiento. La supervivencia total (SLE + supervivencia con enfermedad) fue del 71.5%.

#### Introducción

Los tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales son poco comunes y tienen una histopatología heterogénea. El carcinoma epidermoide es el tipo histológico más frecuente, pero los tumores no escamosos pueden representar el 50% de las neoplasias en esta región. La localización más común es el seno maxilar, pero muchos tumores se diagnostican en estadios avanzados y es difícil determinar el origen primario.

El tratamiento es complejo y la supervivencia a 5 años oscila entre 40% y 50%. Las razones son la presentación avanzada de estas neoplasias, que al inicio son asintomáticas, y la proximidad de los senos paranasales a estructuras vitales como la base de cráneo, órbita, cerebro y arteria carótida, lo que dificulta el tratamiento quirúrgico y radiante.

El objetivo de este trabajo es analizar los resultados de la evaluación y tratamiento de 29 pacientes con tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales, determinar

la supervivencia con los diferentes tratamientos indicados y establecer los factores relacionados con el pronóstico.

#### Material y método

Se trata de un estudio retrospectivo mediante revisión de las historias clínicas de 29 pacientes tratados por tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales, tratados entre enero de 1989 y agosto de 2007, en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

La tasa de supervivencia libre de enfermedad es el cociente entre el número de pacientes tratados que sobrevivieron sin enfermedad y el número total de pacientes ( $n = 28$ ; se excluyó un paciente que se perdió del seguimiento y no tuvo control). La tasa de supervivencia total es el cociente entre el número de pacientes tratados que sobrevivieron con enfermedad y sin ella y el número total de pacientes ( $n = 28$ ; un paciente fue excluido debido a que se perdió del seguimiento y no tuvo control).

#### Resultados

Veintinueve pacientes con tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales fueron tratados entre 1989 y 2007.

**Participó de la investigación:** Patricia Portillo, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

La distribución por sexos fue: 23 varones y 6 mujeres. La edad promedio fue de 49.8 años (5 a 91 años). Las causas más frecuentes de consulta estuvieron relacionadas con síntomas nasales: epistaxis intermitente y obstrucción nasal unilateral. Otros síntomas fueron: dolor facial, tumor en boca o mejilla, aflojamiento de piezas dentarias, diplopía y exoftalmos.

Dos pacientes tuvieron metástasis ganglionares en cuello (carcinoma indiferenciado y rhabdomyosarcoma alveolar). La localización más frecuente fue el seno maxilar (14/29), seguida por la cavidad nasal (6/29). Una lesión se originó en etmoides y tuvo una importante extensión a la fosa cerebral anterior (carcinoma indiferenciado), otra comprometió maxilar, etmoides y base del cráneo (sarcoma indiferenciado). Un paciente tuvo una recidiva de un estesioblastoma en la órbita y la base del cráneo. Se diagnosticó un tumor maligno en el seno frontal, que correspondió a una metástasis de un adenocarcinoma de cuello uterino, y en tres pacientes no se pudo precisar el origen de la neoplasia por su extensión (hemangiopericitoma craneofacial, carcinoma adenoidequístico con invasión del seno cavernoso y carcinoma epidermoide con invasión bilateral del seno cavernoso). Dos tumores se originaron en el seno esfenoidal (melanoma y metástasis única de neuroblastoma abdominal).

Todos los pacientes fueron evaluados mediante examen otorrinolaringológico, rinofibrolaringoscopia y tomografía computarizada con contraste intravenoso y sin él. Además, 18 se estudiaron con resonancia magnética nuclear con gadolinio y sin él.

La estadificación de los cinco carcinomas originados en el seno maxilar, de acuerdo con la clasificación TNM de la AJCC de 2002, fue: T2N1M0 (1/5), T3N0M0 (1/5) y T4aN0M0 (3/5). Un carcinoma de tabique nasal se estadificó T1N0M0, otro en el que no se pudo precisar su origen se estadificó T4bN0M0 y un carcinoma indiferenciado de etmoides, T4bN0M0.

Seis pacientes tuvieron invasión de la base de cráneo; dos, compromiso del ojo; otros dos, de la piel de la mejilla, y un paciente presentó invasión de la piel y de partes blandas del globo ocular.

Se hizo biopsia previa al tratamiento en todos los pacientes. Las vías utilizadas fueron: antrotomía maxilar anterior en 4, endoscópica endonasal en 14, biopsia directa en consultorio por boca o nariz en 10, y por sinusotomía frontal en uno.

La variedad histopatológica predominante fue el carcinoma epidermoide (8/29 casos), seguido por el adenocarcinoma (5/29), metástasis únicas de carcinoma renal de células claras, adenocarcinoma de cuello de útero, hepatocarcinoma y neuroblastoma (4/29) y carcinoma adenoidequístico (3/29). Otros tipos histológicos fueron: angiosarcoma (2/29), hemangiopericitoma (1/29), condrosarcoma (1/29), sarcoma indiferenciado (1/29), rhabdomyosarcoma alveolar (1/29), linfoma (1/29), estesioblastoma (1/29), melanoma (1/29).

El tratamiento varió según la localización, extensión, variedad histológica del tumor, condición clínica y deseo del paciente.

La cirugía como única modalidad se utilizó en 8 pacientes. La resección por vía endonasal se realizó en dos pacientes con tumores septales (carcinoma epidermoide y angiosarcoma). Los dos permanecen con vida sin enfermedad tras un seguimiento de 19 y 12 meses, respectivamente.

La resección endonasal asistida con endoscopio se efectuó en tres tumores de tabique nasal: adenocarcinoma, angiosarcoma y metástasis única de adenocarcinoma renal (los tres viven sin enfermedad, con un seguimiento mayor de 5 años) y un carcinoma epidermoide de cavidad nasal (vive sin enfermedad con seguimiento de 20 meses).

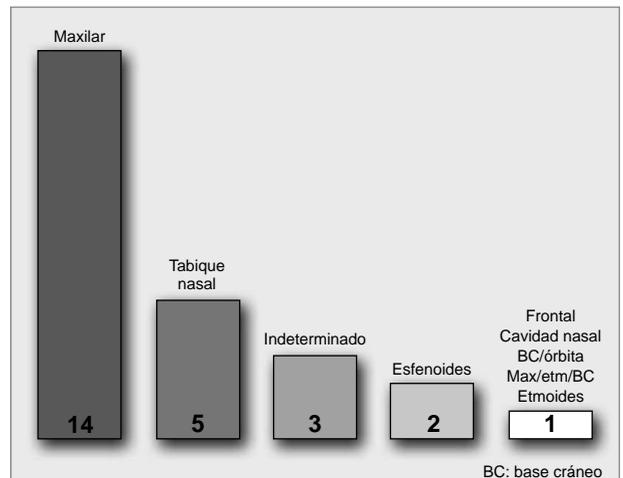


Figura 1. Distribución de los tumores según su origen.

En un paciente se llevó a cabo maxilectomía radical por un condrosarcoma de moderado grado de malignidad, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) mayor de 10 años. Por otra parte, un paciente tratado mediante maxilectomía radical ampliada con resección de piel, exenteración orbitaria y reconstrucción con un colgajo musculocutáneo de trapecio posterior falleció por sepsis en el posoperatorio inmediato.

En ocho pacientes se indicó cirugía y radioterapia posoperatoria. Se llevó a cabo resección endonasal asistida con endoscopio en un melanoma esfenoidal, maxilectomía subtotal por vía sublabial, maxilectomía radical (3/8), maxilectomía radical con exenteración orbitaria (2/8) y resección cráneo-nasal.

Un paciente con un carcinoma adenoidequístico tratado con maxilectomía radical y exenteración orbitaria falleció por recurrencia local contralateral en la base del cráneo y la órbita 7 años después del tratamiento. Siete pacientes continúan con vida y sin enfermedad.

Tres pacientes fueron rescatados con cirugía después del fracaso de otros tratamientos. En uno se hizo una resección combinada cráneo-nasal endoscópica por un estesioblastoma recidivado a cirugía cráneo-facial, radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) y, en otro, una maxilectomía radical con exenteración orbitaria después del fracaso de QT y RT concurrente. El primero vive con enfermedad tras un seguimiento de 3 años y el segundo tuvo una recurrencia local 6 meses después de la cirugía y falleció.

Un niño de 5 años fue operado por vía endonasal asistida con endoscopio por una metástasis única de un neuroblastoma abdominal que no respondió a la quimioterapia. Falleció 6 meses después por metástasis sistémicas.

Se indicó radioterapia en seis pacientes: hemangiopericitoma con invasión de la base del cráneo y cerebro, sarcoma indiferenciado con invasión de mejilla, órbita y base del cráneo en un hombre de 91 años, metástasis frontal por adenocarcinoma de útero, y metástasis de hepatocarcinoma. Todos fallecieron.

Un paciente con un carcinoma adenoidequístico con invasión del seno cavernoso fue tratado con radioterapia y cetuximab, tuvo una respuesta del 80% y no volvió a control. Una mujer con un carcinoma adenoidequístico rechazó la cirugía y fue tratada con RT. Vivió con enfermedad 6 años y falleció por otra enfermedad.

Un niño con un linfoma en el seno maxilar fue tratado con quimioterapia con respuesta total. Vive sin enfermedad tras 20 meses de seguimiento.

Tabla 1. Resultados.

Histología	Localización	Tratamiento previo	Tratamiento	Supervivencia	Localización
Ca. epidermoide/T1N0M0	Tabique nasal		Resección	SLE	19 meses
Ca. epidermoide/T4aNOM0	Maxilar		M. radical ampliada+RT	SLE	5 años
Ca. epidermoide/T4aNOM0	Maxilar	QT/RT	M. radical+exenteración	falleció/enf. local	6 meses
Ca. epidermoide/T4bNOM0	Indeterminada		QT/RT	SCE	4 años
Ca. epidermoide/T3NOM0	Maxilar		M. radical ampliada+RT	SLE	15 meses
Ca. epidermoide/T4aNOM0	Maxilar		M. radical ampliada	falleció	6 días
Ca. indiferenciado/T2N1M0'	Maxilar		QT/RT	SLE	5 años
Ca. indiferenciado/T4bNOM0	Etmoides		Resección craneonasal/RT	SLE	4 años
Adenocarcinoma	Tabique nasal		Resección	SLE	8 años
Adenocarcinoma	Cavidad nasal		Resección endoscópica	SLE	20 meses
Adenocarcinoma	Maxilar		M. radical+RT	SLE	7 años
Adenocarcinoma	Maxilar		M. radical+exenteración+RT	SLE	11 años
Adenocarcinoma	Maxilar		M. subtotal+RT	SLE	7 años
Ca. adenoidequístico	Indeterminada/inv. s. cavernoso		RT (respuesta 80%)	se perdió	se perdió
Ca. adenoidequístico	Maxilar		M. radical+exenteración+RT	SLE 7 años	falleció por enf. local/8 años
Ca. adenoidequístico	Maxilar		RT	SCE 6 años	falleció
Mts. única adenoca. renal	Tabique nasal		Resección endoscópica	SLE	5 años
Mts. única hepatocarcinoma	Maxilar		RT paliativa	SCE 6 meses	falleció metástasis sistémicas/6 meses
Mts. única neuroblastoma	Esfenoides	QT	Resección endoscópica	SLE 4 meses	falleció metástasis sistémicas/6 meses
Mts. única adenoca. útero	Seno frontal		RT	SLE 7 meses	falleció por metástasis sistémicas/7 meses
Angiosarcoma	Tabique nasal		Resección	SLE	1 año
Angiosarcoma	Tabique nasal		Resección endoscópica	SLE	7 años
Rabdomiosarcoma alveolar	Maxilar		QT/RT	SLE	8 meses
Linfoma	Maxilar		QT	SLE	20 meses
Hemangiopericitoma	Indeterminada/invasión cerebro		RT	SCE 7 meses	Falleció por enf. local/7 meses
Sarcoma indiferenciado	Maxilar/etmoides/base cráneo		RT	SCE 8 meses	Falleció por enf. local/8 meses
Estesioneuroblastoma/Kadish C	Base de cráneo/órbita	Craneofacial/QT/RT	Resección craneonasal	SCE	3 años
Condrosarcoma/grado moderado	Maxilar		M. radical	SLE	11 años
Melanoma	Esfenoides		Resección endoscópica+RT	SLE	3 años

Ca. carcinoma; Mts. metástasis; M. maxilectomía.

En tres casos se indicó quimioterapia y radioterapia concurrente: carcinoma indiferenciado, rabdomiosarcoma alveolar y carcinoma epidermoide con invasión bilateral del seno cavernoso. Dos viven sin enfermedad luego de un seguimiento de 5 años y de 8 meses, respectivamente, y otro vive con enfermedad local.

Dos enfermos fallecieron por recurrencia local, a los 6 meses y a los 7 años, respectivamente, otro murió por sepsis 6 días después de la cirugía, 2 por la extensión local del tumor en su presentación y tres por diseminación de la enfermedad.

La supervivencia libre de enfermedad de los 28 pacientes tratados (se excluyó el carcinoma adenoidequístico tratado con RT con respuesta del 80% que no volvió a control) fue de 64.3% incluyendo un paciente que murió 7 años después del tratamiento. La supervivencia total (SLE + supervivencia con enfermedad) fue del 71.5%.

## Discusión

Los tumores malignos de fosas nasales y senos paranasales son poco comunes y tienen diferente histopatología. Su localización más frecuente es el seno maxilar (60%), seguido de la cavidad nasal (20%-25%) y el etmoides (10%-15%).<sup>1</sup> Los tumores que se originan en el seno esfenoidal representan el 1% al 2% y los que tienen su origen en el seno frontal son muy raros (0.3%).<sup>2</sup>

Debido a que la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados, es difícil en muchos casos determinar el sitio de origen. Su etiopatogenia es desconocida y parece estar relacionada con ciertos factores carcinogénicos como la inhalación de níquel y derivados del proceso de refinamiento

del cromo, implicados en el desarrollo de carcinomas escamosos y anaplásicos.<sup>3-5</sup> Algunos trabajos demostraron la mayor incidencia de adenocarcinomas etmoidales en trabajadores de la industria de la madera.<sup>6</sup>

Asimismo, el torotrast, un compuesto utilizado en el pasado como medio de contraste en estudios radiográficos, contiene el metal radiactivo torio, que es un conocido agente etiológico de cáncer en el seno maxilar. Por otra parte, el cigarrillo no ha sido vinculado con esta enfermedad.

La variedad anatomopatológica más frecuente es el carcinoma epidermoide. En algunas series de países europeos el tipo más común es el adenocarcinoma, posiblemente por la exposición ocupacional. Se estima que el tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico es, en promedio, de 6 a 8 meses.<sup>7</sup>

Los tumores que se originan en el seno maxilar producen pocos síntomas, hasta que se extienden fuera del seno. El 70% a 80% son diagnosticados como T3-T4 y el 60% ya han invadido la órbita.<sup>8</sup>

En este trabajo, sólo los tumores de cavidad nasal y dos tumores de maxilar fueron diagnosticados en estadios tempranos (carcinoma indiferenciado T2N1 y adenocarcinoma de la infraestructura), el resto fueron hallados en estadios avanzados.

Los linfáticos del área olfatoria drenan los ganglios retrofaríngeos y los del epitelio respiratorio los yugulocarotídeos superiores. La incidencia de metástasis cervicales por carcinomas epidermoides del seno maxilar en el momento del diagnóstico es baja (10%-15%), y por tumores de etmoides es aun más infrecuente.

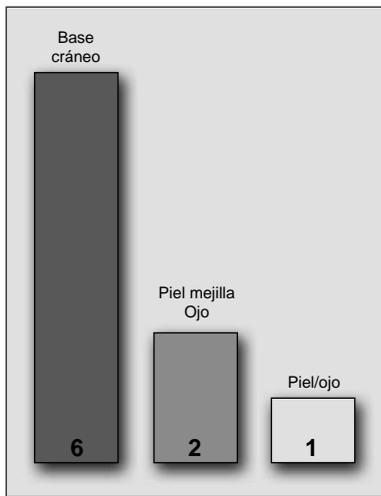


Figura 2. Extensión a regiones vecinas.

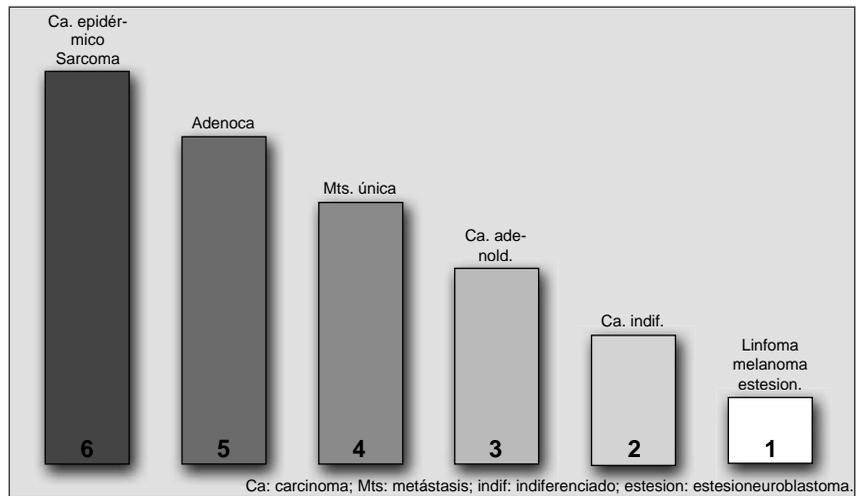


Figura 3. Distribución de los tumores por histología.

Ca: carcinoma; Mts: metástasis; indif: indiferenciado; estesion: estesioneuroblastoma.

Jiang, en un trabajo del Anderson Cancer Center informó que sólo un paciente de 34 con carcinoma de etmoides tuvo metástasis ganglionares en el cuello.<sup>9</sup>

Es aconsejable biopsiar estos tumores por nariz y evitar sinusotomías maxilares anteriores, que permitan la extensión del tumor y la infiltración de la piel de la mejilla. Si es necesario obtener material del interior del seno maxilar es mejor hacerlo a través de su pared medial por vía endonasal con endoscopia.

La antrostomía media amplia permite además realizar controles endoscópicos en el consultorio en pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia.

Cuatro pacientes tuvieron biopsias por sinusotomía maxilar anterior porque fueron tratados previamente a la capacitación en técnicas endoscópicas.

Debido a la complejidad anatómica de la región, a su diagnóstico tardío y al diferente comportamiento biológico de estos tumores la indicación terapéutica debe determinarse individualmente para cada paciente.

La cirugía es el tratamiento principal de los carcinomas epidermoides que pueden ser resecaos con márgenes adecuados. La técnica quirúrgica más utilizada es la maxilectomía, que puede ser limitada (resección de la pared medial o inferior del seno), subtotal (resección de más de una pared), radical, y radical ampliada (exenteración orbitaria, resección de piel facial). El abordaje puede ser sublabial, preferido en tumores de la infraestructura o por incisión paralateronasal.

Si se reseca el piso de la órbita es mejor reconstruirlo en el mismo tiempo quirúrgico para tener un mejor resultado estético y una mejor función, sobre todo en pacientes que recibirán radioterapia posoperatoria. Si el piso de la órbita no es reconstruido adecuadamente, se pueden producir complicaciones como enoftalmos, entropión, diplopía, infecciones, ptosis del globo ocular y alteraciones estéticas faciales importantes.

Cuando el globo ocular no tiene un adecuado sostén, desciende y queda incluido en el campo de la radioterapia. Las alteraciones que pueden producirse luego de la irradiación son queratopatías, entropión, cataratas y ceguera. La conducta con el ojo debe ser siempre conservadora, tratando de preservarlo.

En un estudio sobre 58 pacientes tratados por carcinomas epidermoides con invasión ósea de la órbita la supervivencia no fue afectada por la preservación del globo ocular en

ausencia de infiltración de los tejidos blandos del ojo.<sup>10</sup> Según McCary y Perry, la invasión de la periórbita no necesariamente requiere la exenteración orbitaria.<sup>11,12</sup> La utilización preoperatoria de quimioterapia o radioterapia o ambas, así como biopsias por congelación del contenido orbitario y resecciones parciales de la periórbita permiten en algunos pacientes la conservación del ojo sin comprometer la supervivencia. La exenteración del globo ocular debe indicarse en caso de compromiso de la grasa, músculos o ápex.

La extensión del tumor a la piel de la mejilla o nariz no es una contraindicación de cirugía, se debe reseca y reconstruir en el mismo tiempo con colgajos locales, regionales o libres. Las resecciones endonasales asistidas con endoscopia representan un avance importante en el tratamiento de estas neoplasias. Sus ventajas son menor morbilidad, breve internación y, en algunos casos mejor visión, por la amplificación y los diferentes ángulos que permiten obtener las endocámaras y endoscopios del campo operatorio.

El seno esfenoidal, el ápex orbitario y el receso frontal son mejor expuestos que con abordajes externos. La técnica endoscópica requiere por lo general, en su etapa inicial, la resección de volumen de tumor con pinzas o microdesbridador para poder visualizar el o los sectores de contacto de la neoplasia con el hueso y poder reseca éste donde sea posible, o diseca la lesión en un plano subperióstico, fresando el hueso en contacto con el tumor. La resección endonasal endoscópica puede indicarse como procedimiento único o combinarse con una craneotomía frontal para tratar tumores que comprometen la base de cráneo (resección cráneo-nasal).

La indicación de cirugía endoscópica oncológica debe estar restringida a pacientes muy seleccionados y los márgenes de la resección deben ser similares a los obtenidos con las técnicas convencionales por vía externa.

El cuello clínicamente negativo es observado por la baja incidencia de enfermedad ganglionar microscópica (10%-15%). En los tumores avanzados es mejor combinar distintas modalidades terapéuticas, la más utilizada es cirugía más radioterapia (RT). La radioterapia puede indicarse antes o después de la cirugía.

La RT preoperatoria puede transformar un tumor inoperable en uno resecaable, y puede hacer posible la preservación del ojo. La reducción de la neoplasia en respuesta a la RT no es concéntrica y puede dejar nidos de células neoplásicas viables en los tejidos sanos. La resección quirúrgica posterior al

Tabla 2. Resultados del tratamiento con cirugías (C) y radioterapia (RT).

Estudio	Nº	Tratamiento	Sitio	Histología	T	Superv. 5 años	Control local
Spiro 1989	105	C + RT RT + C RT sola C sola	Max. Etmoid. Cav. nasal	Ca. epidermoide	T1:2 T2:8 T3:32 T4:13	37% (Cav. nasal: 45%, max. 38%, etmoid. 13%)	49.2% para tumores de maxilar
Zaharia 1989	149	C + RT	Max.	Múltiple	T1:2 T2:12 T3:117 T4:18	36.2%	67.1%
Sisson 1989	60	RT + C C + RT C sola QT sola	Max. Etmoid.	Múltiple	T1:2 T2:13 T3:16 T4:15	49% RT preop. 65% RT posop. 63% Max. solo 42,8%	56% C + RT 41% RT + C
Jiang 1991	73	C + RT	Max.	Múltiple	T1:3 T2:16 T3:32 T4:22	51%	78%
Paulino 1998	48	C + RT RT	Max.	Múltiple	T1:1 T2:6 T3:17 T4:24	46.9% C + RT: 51.5% RT sola: 0%	50.5% C + RT: 59.2% RT sola: 22.7%

carcinomas (T4) tratados con QT y RT concurrente en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center entre 1988 y 1995.<sup>20</sup>

Si bien los resultados son promisorios, falta un mayor seguimiento en estos trabajos retrospectivos, y no hay estudios prospectivos aleatorizados que demuestren su beneficio. No obstante, debe considerarse el tratamiento con QT y RT concurrente en centros multidisciplinarios con fines no paliativos, en pacientes con tumores avanzados que no puedan researse o en enfermos que no acepten la cirugía.

Los avances producidos en los últimos años en las técnicas quirúrgicas y de radioterapia han reducido la morbilidad y han mejorado la preservación de la función (al evitar las incisiones faciales, acortar la internación y preservar el ojo).

tratamiento radiante debe tener los mismos márgenes que antes de la RT. Otra desventaja de la RT preoperatoria es la mayor incidencia de complicaciones en la herida quirúrgica.

Las ventajas de la RT posoperatoria son que no demora la cirugía, permite la disección a través de tejidos sanos y que causa menores complicaciones en la herida. La RT es más efectiva como tratamiento posoperatorio de enfermedad microscópica, que para tratar inicialmente tumores voluminosos.

La supervivencia a 5 años combinando ambas modalidades para tratar tumores de maxilar y etmoides de diferentes etiologías y estadios varía según las distintas series entre 30% y 50%.<sup>13-15</sup>

La quimioterapia puede utilizarse como tratamiento multimodal, combinada con cirugía o radioterapia. En 1970, en Japón se comenzó a usar 5-fluorouracilo o cisplatino intravenoso, intraarterial, o tópico combinado con desbridamientos locales múltiples y radioterapia. La supervivencia a 5 años fue entre 46% y 65%.<sup>16-18</sup> Modificaciones de este esquema sin QT o sin desbridamientos llevaron a un peor resultado.

Knecht, en la Universidad de Rotterdam, trató 70 pacientes con adenocarcinomas de etmoides entre 1976 y 1997 con desbridamientos y aplicaciones múltiples de fluorouracilo tópico. Cuando las biopsias posteriores al tratamiento fueron negativas se indicó control; si quedó tumor se repitió el tratamiento con fluorouracilo y se indicó RT. La supervivencia a 5 y 10 años fue de 79% y 64%, respectivamente.<sup>19</sup> Este tratamiento es aceptado en pocos centros y tiene la dificultad de que los desbridamientos son dolorosos y tienen el riesgo de lesionar el ojo o el cerebro.

Varios estudios informaron control local y supervivencias alentadoras al combinar QT y RT en forma concurrente.

Harrison comunicó un control local y una supervivencia a 3 años de 78% y 42%, respectivamente, en 12 pacientes con

La distribución de la dosis de RT (RT conformacional en tres dimensiones, RT estereotáxica, intensidad modulada RT), no ha mejorado sustancialmente la supervivencia a 5 años por esta enfermedad.

La utilización del examen endoscópico y TC de rutina en pacientes con obstrucción nasal unilateral, epistaxis o síntomas de sinusopatía crónica y de biopsias endonasales asistidas con endoscopio del seno maxilar, posiblemente haya permitido diagnosticar tempranamente 6 tumores de cavidad nasal y uno de seno maxilar. Todos estos casos fueron tratados con éxito y continúan con vida.

Probablemente, este grupo favorable de pacientes ha influido en la tasa de supervivencia y en los mejores resultados obtenidos en este estudio, en comparación con otros trabajos.

### Conclusiones

A pesar de los adelantos en radioterapia, quimioterapia y técnicas quirúrgicas la supervivencia de los tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales no ha mejorado significativamente, por lo que resulta importante el diagnóstico precoz, valorando signos y síntomas como epistaxis, obstrucción nasal o de sinusopatía crónica unilateral mediante endoscopia, estudios por imágenes y biopsias por vía endonasal del seno maxilar.

El diagnóstico precoz de estos tumores está directamente relacionado con un tratamiento menos invasivo y con mejores tasas de curación.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 4/8/2008 - Aprobación: 25/2/2009

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010

### Bibliografía

- Harrison LB, Sessions RB, Hong WK. Head and neck cancer - A multidisciplinary approach. Second Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, et al., Eds: Comprehensive management of head and neck tumors. 2nd. ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1999.
- Hernberg S, Westerholm P, Schultz-Larsen K, et al. Nasal and sinonasal cancer. Connection with occupational exposures in Denmark, Finland and Sweden. Scand J Work Environ Health 9:315-26, 1983.
- Pedersen E, Hogetveit AC, Andersen A. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. Int J Cancer 12:38-41, 1973.
- Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield E, Macbeth RG. Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. Br Med J 2:587-96, 1968.
- Klintenberg C, Olofsson J, Hellquist H, Sokjer H. Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses. A review of 28 cases with special reference to wood dust exposure. Cancer 54:482-8, 1984.
- Carrau RL, Myers EN, Johnson JT. Paranasal sinus carcinoma - diagnosis, treatment, and prognosis. Oncology 6:43-50, 1992.
- Jiang GL, Ang KK, Peters LJ, et al. Maxillary sinus carcinomas: natural history and results of postoperative radiotherapy. Radiother Oncol 21:193-200, 1991.
- Jiang GL, Morrison WH, Garden AS, et al. Ethmoid sinus carcinomas: natural history and treatment results. Radiother Oncol 49:21-27, 1998.



1980-2010  
30 aniversario

**Ahora,  
actualizarse es fácil.**

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

**Sociedad Iberoamericana de Información Científica**

Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

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

[www.siic.info](http://www.siic.info)

# 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 - Tratamiento Farmacológico de los Tumores del Estroma Gastrointestinal: Actualización del Papel del Sunitinib

Blay J

Claude Bernard University, Lyon, Francia

[Pharmacological Management of Gastrointestinal Stromal Tumours: An Update on the Role of Sunitinib]

Annals of Oncology 21(2):208-215, Feb 2010

*El tratamiento con sunitinib se asocia con beneficios clínicos en los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal, no resecables o metastásicos, que no muestran respuesta terapéutica o no toleran la administración de imatinib.*

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST [*gastrointestinal stromal tumours*]) son las neoplasias de origen mesenquimático de mayor prevalencia en el tubo digestivo. La localización más frecuente es la gástrica (50%), aunque pueden identificarse en el intestino delgado (25%), la región colorrectal y el esófago. La incidencia mundial varía entre 6.8 y 14.5 casos por cada millón de habitantes. Antes de encontrarse disponibles las terapias dirigidas, la mediana de la supervivencia de los sujetos con metástasis era de 10 a 18 meses.

Se estima que hasta el 90% de los GIST tienen mutaciones activadoras del receptor del factor de células madre (gen *KIT*). Por otra parte, alrededor del 5% de estos tumores se caracterizan por la presencia de mutaciones activas en el gen que codifica el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGFRA*). Ambas mutaciones son mutuamente excluyentes; asimismo, entre el 5% y el 10% de los GIST no expresan ninguna de estas alteraciones.

El imatinib, un inhibidor selectivo de los péptidos KIT y *PDGFRA*, fue el primer antagonista del receptor de la tirosina quinasa aprobado para la terapia de los pacientes adultos con GIST no resecables o con metástasis en presencia de mutaciones del gen *KIT*. Sin embargo, la prevalencia de resistencia primaria se estima en 10% a 15%. Por otra parte, el sunitinib ha sido aprobado para el tratamiento de los GIST en casos de progresión o de intolerancia al imatinib. El sunitinib se caracteriza tanto por su acción sobre las tirosina quinasa como por sus efectos antitumorales y contra la angiogénesis. Los beneficios de la terapia con sunitinib pueden optimizarse con el enfoque proactivo de los efectos adversos y el ajuste de la dosificación, entre otras estrategias.

En este ensayo, el autor se propuso la revisión del uso óptimo del sunitinib en el tratamiento de las formas avanzadas o metastásicas de los GIST.

#### Eficacia del sunitinib

En un estudio de fase III, no aleatorizado y de diseño abierto (n = 97), se reconoció que la dosis máxima tolerada de sunitinib era de 50 mg diarios, mientras que un esquema con 4 semanas de tratamiento y 2 semanas de reposo

farmacológico (esquema 4/2) se asoció con la maximización de la exposición al fármaco. Se incluyeron sujetos con GIST resistente al imatinib y en fase metastásica de la enfermedad. Esta posología se relacionó con una mediana de tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral (TTPT) de 34 semanas.

Estos datos fueron corroborados en un ensayo posterior de fase III, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, en el que 312 pacientes con un GIST avanzado y resistencia o intolerancia al imatinib fueron distribuidos para recibir 50 mg diarios de sunitinib (n = 207) o placebo (n = 105).

Sin embargo, en función de los resultados de un análisis intermedio preestablecido, se permitió el entrecruzamiento de los participantes, dado que el sunitinib se asoció con incremento significativo del TTPT (*hazard ratio*: 0.33, p < 0.0001). En un análisis posterior de los resultados a largo plazo, se observó que la mediana de la supervivencia global de los individuos tratados con sunitinib duplicó a la de aquellos que no habían recibido este fármaco (73.9 contra 35.7 meses; p < 0.001 en un modelo de intervalos de preservación de fracaso terapéutico). Además, después de la administración de 2 ciclos de tratamiento con sunitinib, los niveles circulantes de *KIT* soluble se consideraron un biomarcador sustitutivo del TTPT en estos pacientes.

La eficacia del sunitinib también ha sido demostrada en un estudio de fase II, abierto y multicéntrico, en el que se administraron 37.5 mg de este agente en forma continua en sujetos con GIST avanzado y fracaso terapéutico relacionado con el uso de imatinib. En función de los resultados, se verificó que este modo de administración resultó similar a los esquemas 4/2 con 50 mg de sunitinib, por lo que esta modalidad de utilización podría constituir una alternativa eficaz. Del mismo modo, se confirmó que los niveles plasmáticos de biomarcadores (*KIT* y *VEGFR*) se correlacionaron con la terapia con sunitinib.

Se destaca que el genotipo tumoral representa un factor predictor de importancia para el pronóstico, por lo que permitiría la elección personalizada del inhibidor más adecuado de la tirosina quinasa. La mayor parte de los tumores con mutaciones en el exón 11 del gen *KIT* parece sensible al imatinib, mientras que la resistencia primaria a este fármaco es frecuente en presencia de mutaciones del exón 9 del *KIT* o ante el genotipo natural o con la mutación D842V del gen *PDGFRA*. Se ha descrito que la supervivencia libre de progresión fue significativamente más prolongada en sujetos que reciben sunitinib y presentan mutaciones naturales en el exón 9 del *KIT*, en comparación con aquellos individuos con mutaciones en el exón 11. Tanto en estudios clínicos como en modelos *in vitro*, el sunitinib fue eficaz ante la expresión de mutaciones secundarias en los exones 13 y 14 del *KIT*, pero no se asoció con efectos terapéuticos en las mutaciones de los exones 17 y 18. Por lo tanto, en las normativas actuales de tratamiento se propone la tipificación del genotipo cuando este método diagnóstico se encuentra disponible.

#### Seguridad del sunitinib

El enfoque adecuado de los efectos adversos resulta de gran importancia en el contexto del tratamiento. El autor

sostiene que, en general, las reacciones adversas relacionadas con el uso de sunitinib en los ensayos clínicos han sido leves y reversibles. En los estudios de fase I y II se mencionan la astenia, la diarrea y el dolor abdominal entre los efectos adversos de mayor prevalencia y atribuidos a todas las causas. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron hemorragia (6%), astenia (3%) e hipertensión (3%).

La incidencia de efectos adversos cardiovasculares asociados con el sunitinib se evaluó por medio de un análisis retrospectivo (n = 75) en el que se describió que el 11% de los pacientes (n = 8) habían presentado un evento cardiovascular, mientras que se demostró hipertensión arterial en el 47% de los casos (n = 35). Si bien estos resultados permiten inferir mayor cardiotoxicidad del fármaco en comparación con otros análisis previos, el investigador advierte que en algunos protocolos fueron excluidos los individuos con antecedentes cardiovasculares, además de existir diferencias metodológicas entre los diferentes ensayos.

Por otra parte, en un estudio controlado de fase III (en el que participaron 243 sujetos tratados con sunitinib y otros 118 que recibieron placebo), los efectos adversos no hematológicos de mayor prevalencia fueron la astenia (47%), la diarrea (43%), las náuseas (36%) y la anorexia (28%). Entre las reacciones adversas de grado 3 o 4 se destacaron la astenia (10%), la hipertensión (7%) y el síndrome mano-pie (6%). La incidencia general de hipertensión fue del 19% entre los individuos tratados con sunitinib, en coincidencia con la probable relación entre esta alteración cardiovascular y la inhibición del VEGFR. En otro orden, el 13% de los participantes presentaron hipotiroidismo, con un riesgo que se incrementó en función de la duración de la terapia. La mayor parte de los efectos adversos hematológicos fue leve e incluyó el descenso de los niveles de hemoglobina (59%), neutrófilos (59%) y plaquetas (41%).

El autor agrega que, en el estudio en el que se administraron dosis continuas de 37.5 mg/día, la tolerabilidad del sunitinib fue similar a la verificada con el esquema terapéutico 4/2 con 50 mg diarios del fármaco. Por otra parte, menciona que el sunitinib también se emplea para la terapia del cáncer de células renales en fase metastásica, aunque en este grupo la tolerabilidad es menor que en los individuos con GIST. Si bien se desconocen los mecanismos involucrados en estas diferencias, se ha postulado que los carcinomas renales producen mayor número de citoquinas relacionadas con síndromes paraneoplásicos, entre las que se menciona la interleuquina 6, cuyo receptor no es inhibido por los efectos farmacológicos del sunitinib.

### Enfoque del tratamiento

Tanto la presencia de mutaciones y el abordaje satisfactorio de los efectos adversos como otras variables pueden influir sobre el pronóstico de los pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa. En modelos de exposición y respuesta, se verificó que el uso de sunitinib se relacionó con la posibilidad de respuesta parcial, mayor TTPT y prolongación de la supervivencia en los pacientes con carcinoma de células renales. La aplicación del mismo proceso estadístico en sujetos con GIST permitió demostrar la correlación entre la terapia con sunitinib y una reducción más acentuada del tamaño tumoral, así como mayor probabilidad de respuesta parcial o completa y supervivencia libre de progresión más prolongada.

Por otra parte, deben evitarse las interrupciones del tratamiento para mantener la respuesta terapéutica. Del mismo modo, el investigador menciona que la administración de dosis continuas representa una alternativa para aquellos individuos que encuentran dificultades con el mantenimiento del esquema 4/2.

### Conclusiones

El tratamiento con sunitinib se asocia con beneficios clínicos en los pacientes con GIST no resecables o metastásicos que no muestran respuesta terapéutica o no toleran la administración de imatinib. El autor concluye que, entre las opciones para la optimización de la terapia con sunitinib, se encuentran el ajuste eventual de la dosificación en función de la determinación de sus niveles circulantes y el uso de esquemas terapéuticos continuos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/114006](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/114006)

## 2 - Paradigmas Terapéuticos para el Cáncer Avanzado de Pulmón de Células No Pequeñas en la Era de las Múltiples Líneas de Tratamiento

*Stinchombe T, Socinski M*

University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU.

*[Treatment Paradigms for Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer in the Era of Multiple Lines of Therapy]*

**Journal of Thoracic Oncology** 4(2):243-250, Feb 2009

*La duración inicial de la terapia basada en derivados del platino debería incluir 3 o 4 ciclos, mientras que el inicio inmediatamente posterior de citostáticos de segunda línea representa una estrategia terapéutica promisorio en pacientes seleccionados.*

El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa de mortalidad por enfermedades neoplásicas en los EE.UU. En un 85% de los casos se trata de CP de células no pequeñas (CPCNP), de los cuales el 65% se presenta con formas avanzadas al momento del diagnóstico. Para los individuos con CPCNP avanzado y buen estado general, el tratamiento de elección es la quimioterapia combinada con derivados del platino y otro citostático (doblete). La mayor parte de los pacientes que recibe una terapia de primera línea presenta progresión de la enfermedad a los 3 a 6 meses, con una mediana de supervivencia de 8 a 10 meses. Los tratamientos de segunda línea (erlotinib, pemetrexed, docetaxel) mejoran la supervivencia, pero en general se administran en el momento de la progresión de la enfermedad.

La existencia de estas alternativas ha motivado el debate acerca de la duración de la terapia de primera elección y del momento de inicio de las opciones restantes. Asimismo, la variedad de esquemas terapéuticos investigados en los ensayos clínicos y los diversos diseños de estos trabajos han motivado dificultades para la definición del tratamiento óptimo. Además, las diferentes terminologías empleadas para la descripción de estas estrategias y la elección de distintos criterios principales de valoración parecen agregar mayor confusión. Tanto la supervivencia libre de progresión (SLP) como la supervivencia global (SG) constituyen parámetros vinculados con ventajas y desventajas. La progresión de la enfermedad se correlaciona con la intensificación de los síntomas y el deterioro de la calidad de vida; si bien la SG se ha considerado un parámetro más definitivo, las variaciones



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

en la disponibilidad de tratamientos, entre otros, han puesto en duda este concepto.

### Duración del tratamiento de primera línea

En distintos ensayos de fase III se ha evaluado la duración de los esquemas que incluyen derivados del platino. En 4 de estos trabajos se ha comparado el uso de terapias cortas (3 o 4 ciclos) con los tratamientos prolongados (6 ciclos o hasta la aparición de progresión). Ambas modalidades se asociaron con índices similares de supervivencia, mientras que las terapias cortas se relacionaron con niveles equivalentes o superiores en términos de calidad de vida. En un ensayo publicado en 2007 se comparó la eficacia de la administración 4 o 6 ciclos de la asociación de carboplatino y gemcitabina, con valores similares de tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral (TTPT), si bien la SG fue mayor en los sujetos que recibieron 6 ciclos ( $p = 0.047$ ). La prevalencia de náuseas, vómitos y toxicidad hematológica grave resultó similar en ambos grupos. Aproximadamente el 14% de los integrantes de ambas cohortes recibieron tratamiento de segunda línea.

En otro trabajo publicado en 2007, todos los participantes ( $n = 452$ ) fueron tratados inicialmente con 2 ciclos de cisplatino y paclitaxel o docetaxel. Los sujetos en los que se observó respuesta terapéutica o estabilidad de la enfermedad ( $n = 314$ ) fueron divididos de modo aleatorio para recibir 2 o 4 ciclos adicionales de tratamiento. Se observó que la terapia con un total de 4 ciclos no fue inferior, en términos de la SG, al tratamiento con 6 ciclos, si bien el TTPT se estimó en 4.6 y 6.2 meses, en igual orden ( $p = 0.001$ ). Las tasas de toxicidad hematológica y no hematológica fueron similares en ambos grupos, mientras que una proporción significativamente mayor de sujetos tratados con el esquema más breve requirió tratamiento de segunda línea ( $p = 0.026$ ).

Los investigadores aseguran que, sobre la base de los datos acumulados obtenidos de 4 de los 5 ensayos analizados, se propone que el tratamiento combinado que incluye derivados del platino podría extenderse por 3 a 4 ciclos, ya que una duración mayor no se asocia con una optimización de la SG o de la calidad de vida.

### Quimioterapia de mantenimiento

Los autores aseguran que no se ha demostrado un incremento de la SG en los ensayos en los que se evaluó la utilidad del tratamiento de mantenimiento, definido como la continuidad en la administración de uno de los fármacos iniciales o bien el comienzo de una nueva terapia no aprobada por la *Food and Drug Administration* como alternativa de segunda elección. En 3 ensayos en los que los participantes iniciaron la quimioterapia con derivados del platino, sólo un porcentaje menor de los pacientes completó los esquemas propuestos de mantenimiento. En el más reciente de estos ensayos, publicado en 2006, los sujetos recibieron una terapia inicial de primera línea con cisplatino y gemcitabina, para luego ser distribuidos de modo aleatorio para una monoterapia de mantenimiento con gemcitabina ( $n = 138$ ) o placebo ( $n = 68$ ). El TTPT para ambas estrategias se calculó en 6.6 y 5 meses, respectivamente ( $p < 0.001$ ), si bien la mediana de la SG se estimó en 13 y 11 meses, en el mismo orden ( $p = 0.172$ ). En los estudios restantes, los índices resultaron similares. De todos modos, las diferencias descritas en términos del TTPT y la tendencia a la optimización de la SG han motivado el interés por el diseño de nuevos ensayos con otros fármacos.

### Inicio de la terapia de segunda línea

En la actualidad, el tratamiento convencional consiste en la administración de un número definido de ciclos de quimioterapia de primera línea con control de los síntomas

clínicos y los signos radiológicos que permitan suponer la progresión de la enfermedad. En esas circunstancias, suele iniciarse una alternativa de segunda elección con docetaxel, pemetrexed o erlotinib. Se estima que el 50% a 60% de los participantes evaluados en los estudios en fase III inician una terapia de segunda línea. En 2 ensayos recientes, en los que se ha investigado el momento oportuno para el comienzo de esta etapa del tratamiento, se incluyeron individuos que recibieron 4 ciclos de tratamiento de primera línea al inicio con derivados de platino, que luego fueron distribuidos de modo aleatorio para continuar con la modalidad habitual o bien para el inicio de una terapia de segunda línea en forma inmediata. En uno de estos ensayos, los pacientes fueron divididos para recibir docetaxel ante la progresión de la enfermedad ( $n = 91$ ) o bien como continuidad de la terapéutica después de concluir la terapia de primera línea ( $n = 142$ ). En el análisis preliminar de los datos del trabajo se describió una tendencia a la optimización de la SG. En el segundo estudio, los participantes recibieron una terapia de primera línea con un doblete con derivados del platino, para luego ser divididos de modo aleatorio para recibir pemetrexed ( $n = 432$ ) o placebo ( $n = 221$ ) cada 3 semanas. Se describió un incremento significativo de la SLP en los sujetos tratados con pemetrexed, mientras que en los datos preliminares se observó una tendencia no significativa a mejores índices de SG. Del mismo modo, en el análisis de subgrupos se verificó un aumento estadísticamente significativo de la SG en los sujetos con tumores no escamosos ( $p = 0.005$ ). Tanto esta información como la obtenida de datos retrospectivos de otros ensayos parecen indicar que el pemetrexed sólo debería emplearse en este subgrupo, ya que la eficacia de este fármaco en pacientes con carcinoma escamoso es limitada.

La selección apropiada de los pacientes es una variable de gran importancia para la investigación de este nuevo paradigma de tratamiento, ya que los sujetos que parecen obtener mayores beneficios con esta estrategia son aquellos con buen estado general, sexo femenino e histología no escamosa. Una combinación de parámetros clínicos y moleculares que aún debe definirse permitirá una elección adecuada de los individuos que podrían recibir quimioterapia de segunda línea de manera inmediata.

### Metanálisis

De acuerdo con los investigadores, se llevó a cabo un metanálisis para la evaluación de los efectos de la duración de la quimioterapia. Cuando se definió como criterio de valoración la SLP ( $n = 1\,907$ ), se observó una prolongación de esta variable mediante la extensión de la duración del tratamiento, que adquirió niveles de significación estadística cuando se emplearon terapias de tercera línea ( $n = 1\,524$ ). Cuando se consideró como criterio de valoración la SG ( $n = 2\,416$ ), no se verificaron efectos sobre esta variable relacionados con la duración del tratamiento. Estos resultados no se modificaron cuando se limitó el análisis a los 10 estudios de mejor calidad metodológica ( $n = 2\,267$ ) o con la inclusión de los datos preliminares de los ensayos más recientes ( $n = 3\,097$ ). En función de los datos surgidos del metanálisis, los expertos consideran que no debería extenderse la duración de la terapia.

### Gefitinib y otros tratamientos

En un ensayo del *West Japan Thoracic Oncology Group*, los participantes fueron divididos de modo aleatorio para recibir 3 ciclos o más de quimioterapia con derivados del platino o 3 ciclos de ese tratamiento sucedidos de la administración de gefitinib. Esta alternativa se asoció con el incremento significativo de la SLP, pero no se verificaron diferencias en términos de la SG, definida como el criterio principal de

valoración. Sin embargo, el gefitinib se asoció con una SG significativamente mayor en el subgrupo con adenocarcinomas. Se destaca la inclusión de una gran proporción de pacientes con elevada prevalencia de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico, por lo que la aplicabilidad de esta terapia en otros grupos poblacionales aún no se ha determinado.

Por otra parte, la actividad de las monoterapias dirigidas (bevacizumab, cetuximab) en los individuos con CPCNP parece escasa y se han planteado interrogantes en términos de la toxicidad aguda y acumulativa, así como en relación con los costos elevados. Los expertos señalan la necesidad de un estudio de fase III en el que se evalúen los beneficios y los riesgos relacionados con estas estrategias terapéuticas.

### Conclusiones

Los investigadores afirman que la duración inicial de la quimioterapia basada en derivados del platino debe incluir 3 o 4 ciclos, mientras que el inicio inmediatamente posterior de citostáticos de segunda línea representa una estrategia terapéutica promisorias. La selección apropiada de los candidatos a esta nueva intervención depende de parámetros clínicos, histológicos y moleculares, así como de la toxicidad observada en la primera etapa del tratamiento y las preferencias del paciente y del profesional médico. Concluyen destacando la necesidad de la evaluación individual de los datos y las potenciales ventajas y desventajas de estas alternativas para cada paciente.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115981](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115981)

## 3 - Nuevos Enfoques Terapéuticos para el Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico

Fernández Y, Cueva J, García-Estévez L y colaboradores

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, La Coruña, España; Centro Integral Oncológico "Clara Campal", Madrid, España

[Novel Therapeutic Approaches to the Treatment of Metastatic Breast Cancer]

Cancer Treatment Reviews 36(1):33-42, Feb 2010

*Dado que uno de los principales objetivos del tratamiento del cáncer de mama metastásico es la mejoría de la calidad de vida, la elección de las alternativas terapéuticas debe efectuarse de acuerdo con el estado general, las preferencias de las pacientes, las características de la enfermedad y los costos.*

Se ha demostrado una disminución en la incidencia del cáncer de mama metastásico (CMM), junto con el aumento de la supervivencia. Estos cambios se vinculan con la aparición de los inhibidores de la aromatasa de tercera generación y las terapias dirigidas, así como con la mejoría en los cuidados paliativos, la prevención y la detección, en menor medida. Sin embargo, la supervivencia de las mujeres con CMM es de 18 a 24 meses. Los objetivos principales del tratamiento de esta forma avanzada de la enfermedad consisten en la prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), así como en la reducción de los síntomas y la optimización de la calidad de vida. Entre las alternativas terapéuticas se mencionan la quimioterapia, los tratamientos endocrinos, la radioterapia, los bisfosfonatos y las terapias biológicas. Para la elección de

la opción más apropiada, se consideran factores relacionados tanto con la enfermedad como con la paciente. Si bien recientemente se han aprobado diferentes fármacos como alternativas de segunda o tercera línea, sólo unos pocos nuevos agentes se han incluido entre las opciones de primera elección.

En esta revisión, los autores se propusieron la actualización de la información disponible acerca de los nuevos tratamientos para el CMM.

### Nuevos citotóxicos

La prolongación de la duración del tratamiento y la administración de terapia de mantenimiento en pacientes estables o con respuesta parcial o completa es una de las estrategias empleadas para incrementar la supervivencia en las mujeres con CMM. Si bien en la mayor parte de los ensayos esta modalidad se asocia con mayor tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP), sólo en un estudio se demostró el incremento significativo de la SG y la SLP. Uno de los objetivos de la terapia en esta población es la optimización de la calidad de vida; sin embargo, este parámetro sólo fue evaluado en algunos estudios de prolongación del tratamiento.

En un metanálisis de 4 ensayos, en los que se compararon regímenes de quimioterapia breves o extendidos en mujeres con CMM (n = 766), se demostraron diferencias leves pero significativas en las tasas de supervivencia en las pacientes tratadas de modo prolongado. En una revisión actualizada de 8 estudios (n = 1 942), la prolongación de la duración de la quimioterapia se asoció con la reducción del 8% en el riesgo de mortalidad (p = 0.07) de manera independiente del diseño del estudio, el número de ciclos en el grupo control y el uso de terapia endocrina concomitante. Sobre la base de estos resultados, se sugiere que la decisión de continuar o prolongar la quimioterapia debe fundamentarse en las características individuales y en la voluntad de cada paciente. Los investigadores proponen la continuidad de este tratamiento hasta obtener la mejor respuesta posible o hasta la aparición de toxicidad grave.

Por otra parte, la administración de nuevos fármacos es otra estrategia para incrementar la supervivencia. Si bien los taxanos y las antraciclina representan el tratamiento de elección en el cáncer de mama, la aparición de resistencia a estos fármacos constituye la causa de más del 90% de los fracasos terapéuticos. Los epotilonos son una nueva clase de antineoplásicos que inducen la estabilidad de los microtúbulos durante la mitosis, de un modo similar al descrito para los taxanos, si bien no se ven afectados por la actividad de la glucoproteína P (GpP). La ixabepilona es un análogo semisintético de este grupo de moléculas, aprobada por la *Food and Drug Administration* para las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o CMM en caso de fracaso terapéutico de las antraciclina o los taxanos. En cambio, la vinflunina es un derivado semisintético de la vinorelbina que induce la muerte de las células neoplásicas por medio de la unión con la tubulina y la inhibición del ensamblado de los microtúbulos. Dado que es un sustrato débil de la GpP, induce resistencia en forma mucho menor que la vinorelbina. La vinflunina se encuentra en evaluación en diferentes ensayos clínicos en forma de tratamientos combinados con otros fármacos.

Según los autores, las formulaciones unidas a nanopartículas de albúmina (NPA) constituyen una nueva modalidad de administración de taxanos, como el paclitaxel.



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

La asociación con NAP se vincula con menor tiempo de infusión, menor riesgo de reacciones por hipersensibilidad y mejor perfil de seguridad, entre otras ventajas. En un ensayo en 229 participantes, el NPA-paclitaxel se relacionó con mejores tasas de respuesta ( $p = 0.001$ ) y un TPP más prolongado ( $p = 0.006$ ), en comparación con la formulación convencional.

Entre otras alternativas terapéuticas se destacan los antifolatos, como el pemetrexed. Si bien los resultados iniciales no han sido alentadores, continúan las investigaciones con diversas combinaciones de este fármaco. En otro orden, tanto la trabectedina como la eribulina son citotóxicos derivados de especies marinas en fase de experimentación.

### Terapias biológicas

Los antagonistas del HER-2 (un receptor de la tirosina quinasa perteneciente a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico [EGFR]), como el trastuzumab, se han asociado con eficacia terapéutica en las pacientes con CMM con células positivas para este marcador. En un ensayo de fase III se demostró que el agregado de trastuzumab a la quimioterapia convencional se relacionó con el incremento significativo del TPP, la tasa de respuesta terapéutica y la SG. En las normativas del *National Comprehensive Cancer Network* se ha propuesto el uso de trastuzumab con paclitaxel, docetaxel o vinorelbina como quimioterapia de primera línea para estas pacientes.

Por otra parte, la inhibición de múltiples EGFR podría potenciar la eficacia de la terapia del CMM. Además de los ensayos con lapatinib, bevacizumab o pertuzumab, los expertos hacen hincapié en el trastuzumab-DM1, un anticuerpo conjugado con un inhibidor de la polimerización de los microtúbulos, cuya eficacia ha sido demostrada en estudios de fase I y II.

De todos modos, los investigadores señalan que la terapia con trastuzumab puede asociarse con disfunción cardíaca en el 2% de las pacientes, aunque la incidencia de esta complicación aumenta al 27% en aquellas que han utilizado antraciclinas previamente, así como en ancianas o personas con antecedentes de disfunción sistólica. Por otra parte, se ha descrito que algunas mujeres con altos niveles de expresión de HER-2 no responden al tratamiento, lo que se atribuye a la aparición de resistencia. Asimismo, dado que el fármaco no atraviesa la barrera hematoencefálica, las metástasis cerebrales pueden progresar aun en mujeres con mayor SG atribuida al tratamiento.

El pertuzumab es otro anticuerpo monoclonal que inhibe la heterodimerización del HER-2 con otras moléculas relacionadas. Este fármaco parece asociarse con efectos sinérgicos cuando se lo administra en combinación con trastuzumab en ensayos preclínicos. En la actualidad se encuentra en experimentación en estudios de fase III como eventual agregado a la terapia con docetaxel y trastuzumab.

En cuanto a los inhibidores intracelulares de la tirosina quinasa (gefitinib, erlotinib), estos se consideran útiles en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Si bien los resultados iniciales en mujeres con CMM no han sido alentadores, continúan en evaluación en esquemas combinados. Ambos fármacos inhiben el HER-1, mientras que el lapatinib se caracteriza por una acción dual sobre el HER-1 y el HER-2, por lo que se encuentra aprobado para el tratamiento combinado con capecitabina en las mujeres con CMM y HER-2 positivo que recibieron quimioterapia previamente. En diversos estudios de fase II/III, ya sea como monoterapia o en asociación con otros citotóxicos, el lapatinib se ha vinculado con niveles adecuados de eficacia y tolerabilidad en mujeres con cáncer

de mama localmente avanzado o con CMM. Asimismo, su utilización en la terapia de primera línea de la enfermedad, en combinación con paclitaxel, fue evaluada en un ensayo de fase III que incluyó mujeres con HER-2 negativo o indeterminado. En el subgrupo que expresaba HER-2, se observaron diferencias significativas en términos del TPP, la supervivencia libre de eventos, los beneficios clínicos y la tasa de respuesta general. Los expertos agregan que se ha demostrado sinergia entre trastuzumab y lapatinib en otro estudio de fase III.

Por otra parte, en la actualidad se dispone de inhibidores de las tirosina quinasas de amplio espectro. Así, el sunitinib se asocia con acciones sobre los receptores 1 y 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y las proteínas c-KIT y FLT3, entre otras. Pese a su elevada actividad en pacientes resistentes a otros tratamientos, su combinación con paclitaxel y bevacizumab se ha considerado demasiado tóxica para la administración en mujeres con CMM en estudios de fase II. El sorafenib, el pazopanib y el axitinib son fármacos de la misma familia en fase de evaluación.

### Otras alternativas

En función de la importancia de la angiogénesis patológica en el crecimiento tumoral y la diseminación de metástasis, la expresión de factores mitogénicos de las células endoteliales, como el VEGF y sus moléculas relacionadas, se asocian con peor pronóstico. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que puede neutralizar la mayor parte de las isoformas de VEGF, con inhibición de la proliferación celular endotelial y de la formación de nuevos vasos. La eficacia del bevacizumab en pacientes con CMM se ha verificado en algunos ensayos previos; además, en diferentes estudios en curso se evalúa la utilidad de este agente como terapia adyuvante o neoadyuvante en combinación con otros fármacos.

Entre otras opciones potenciales, los expertos mencionan los inhibidores de la molécula mTOR (temsirolimús, everolimús), los anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina, los inhibidores del receptor Src, los inhibidores de los proteosomas (bortezomib), la tanespimicina y los inhibidores de la polimerasa tipo 1 de la poli-ADP-ribosa.

### Conclusiones

Se reconoce la ausencia de protocolos estandarizados para la terapia del CMM. Entre los objetivos destacados del tratamiento se hace hincapié en la calidad de vida. La decisión acerca de la elección de las alternativas terapéuticas debe efectuarse de acuerdo con el estado general, las preferencias de las pacientes, las características de la enfermedad y los costos. En evaluaciones futuras deberá resolverse la resistencia a los fármacos y el diseño de combinaciones ideales de medicamentos para la necesidad individual de cada paciente.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114017](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114017)

#### 4 - Se Descarta cualquier Relación entre el HPV y el Cáncer Lingual Agresivo en las Personas Jóvenes

Salem A

Al-Bayader Hospital, Amman, Jordania

[Dismissing Links between HPV and Aggressive Tongue Cancer in Young Patients]

Annals of Oncology 21(1):13-17, Ene 2010

*Los indicios epidemiológicos, histológicos e inmunohistoquímicos descartan casi por completo la participación del papilomavirus humano en los cánceres linguales agresivos que aparecen en las personas jóvenes, especialmente en mujeres sin antecedente de tabaquismo o de consumo de alcohol.*

El cáncer de cabeza y cuello –aunque relativamente infrecuente– es el quinto en frecuencia en todo el mundo. El tabaquismo y la ingesta de alcohol son factores comunes de riesgo de aparición de estas lesiones; sin embargo, en los últimos años se registró un aumento considerable de dichos cánceres en pacientes no fumadores y que no consumen alcohol.

Aunque el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) habitualmente se diagnostica alrededor de los 60 años; la frecuencia de tumores de la cavidad oral y de la orofaringe en personas de menos de 40 años, especialmente de cáncer de lengua, se ha incrementado en forma sustancial en los últimos tiempos. En la actualidad, el cáncer de lengua es la segunda neoplasia más común de la cavidad oral. Clásicamente, y al igual que el resto de los CCECC, el 95% de los cánceres de lengua ocurre después de los 45 años.

La enfermedad precoz de la cavidad oral se asocia con un pronóstico más favorable en comparación con las lesiones en estadios avanzados; en la actualidad, la supervivencia a los 5 años para los enfermos con cáncer de lengua en estadio T1 sin compromiso ganglionar es cercana al 80%. En cambio, la supervivencia a largo plazo para los enfermos con cáncer de cabeza y cuello no ha mejorado en forma significativa en los últimos 40 años y sigue siendo una de las más bajas en todo el mundo.

En esta revisión, el experto analiza los aspectos por los cuales el papilomavirus humano (HPV) no participaría en el comportamiento más agresivo del carcinoma de células escamosas (CCE) de la lengua en los sujetos más jóvenes, a diferencia de la clara correlación que existe entre el virus y el CCE de la orofaringe (CCEOF).

##### Efecto carcinogénico del HPV

Los HPV de riesgo elevado (HPV16, HPV18, HPV31, HPV33 y HPV45) sin duda tienen un papel oncogénico. El genoma viral se integra al genoma de la célula del huésped; la proteína viral E6 degrada a la p53 e inhibe la apoptosis, mientras que la E7 suprime al gen supresor del retinoblastoma; el resultado final es la mayor síntesis de ADN y la proliferación celular. En el epitelio del cuello de útero, las células blanco para esta interacción son los queratinocitos basales. En la patogénesis del CCEOF intervendría un mecanismo similar: daño crónico del ADN, inactivación del gen del retinoblastoma y activación de oncogenes.

##### Papel del HPV en el CCEOF

La conexión entre el HPV y el CCECC es más fuerte para el carcinoma amigdalino y el de la base de la lengua; en estos tumores se detecta material viral con métodos moleculares.

En una serie se encontró ADN viral en el 62% de los casos de CCEOF; el ADN del HPV16 se halló en el 94.7% de las lesiones con virus. En otra serie, en la mitad de los tumores amigdalinos se detectó material viral; nuevamente el HPV16 fue el serotipo más frecuente. La detección de virus en pacientes no fumadores y que no consumen alcohol avala aún más su papel oncogénico. La información en conjunto indica que los HPV tienen un protagonismo importante en muchos cánceres de la orofaringe. Sin embargo, señala el autor, el HPV es mucho más común en los tumores de la base de la lengua (40%) en comparación con las lesiones de la parte móvil de la lengua (2.3%). Globalmente, la infección por HPV16 tendría un papel oncogénico decisivo en el cáncer amigdalino (*odds ratio* [OR] de 15.1), una importancia intermedia en el cáncer de la orofaringe (OR de 4.3) y una participación más débil en los tumores de la cavidad oral (OR de 2.0).

##### HPV y mejor supervivencia en los CCEOF

El proceso oncogénico en las amígdalas de los sujetos no fumadores difiere significativamente del que ocurre en los individuos fumadores; el primero se relaciona principalmente con la infección por HPV16. Más aún, la presencia del HPV se correlaciona significativamente con la ausencia de tabaquismo y de consumo de alcohol y con un índice bajo de recidiva local y regional. Inclusive en los pacientes fumadores, los tumores asociados con el HPV se vinculan con un índice de supervivencia a los 5 años considerablemente más favorable (71% en comparación con 36% en los sujetos con lesiones HPV negativas;  $p = 0.023$ ). Asimismo, los enfermos con una carga viral más elevada parecen tener el pronóstico más alentador.

Las lesiones amigdalinas relacionadas con el HPV en los pacientes más jóvenes tienden a presentar un epitelio basaloide no queratinizado y un fenotipo particular, por lo que se las considera un subtipo diferente de CCECC.

##### HPV y cáncer de la cavidad oral

La incidencia de HPV en el cáncer de lengua oral es baja; el virus no parece tener un papel patogénico decisivo en estas lesiones; la información en conjunto sugiere fuertemente que el HPV no participa en la etiología, patogenia y evolución de dichos tumores en los enfermos jóvenes.

##### Histología de la cavidad oral y cáncer

La histología es un argumento fuerte en contra de la participación del HPV en el cáncer de lengua. Las lesiones asociadas con el HPV típicamente aparecen en áreas de epitelio no queratinizado (cuello de útero y amígdalas). Los dos tercios de la región anterior del dorso de la lengua están cubiertas por una mucosa especializada y un epitelio escamoso queratinizado modificado, con pequeñas papilas de diversa morfología. La superficie ventral y lateral de la lengua, en cambio, está cubierta por epitelio no queratinizado. Es posible que la queratina actúe como una barrera contra los agentes externos y, de hecho, la prevalencia de HPV es significativamente más baja en las lesiones de regiones queratinizadas (14.5%) en comparación con las de zonas no queratinizadas (34.4%) de la cavidad oral. El epitelio queratinizado sería menos susceptible a la infección; en forma alternativa, la elevada actividad proliferativa del epitelio no queratinizado podría predisponer a la infección. Los CCE orales en las regiones no queratinizadas suelen detectarse en estadios menos avanzados y suelen tener un tipo histológico más diferenciado en comparación con los que surgen en otros tipos de epitelio. Los enfermos con estas lesiones, además, tienen una mejor supervivencia que los sujetos con tumores que se originan en el epitelio queratinizado.

Se comprobó que las mujeres tienden a tener más CCE orales en el epitelio queratinizado; globalmente, los datos epidemiológicos sugieren que dichos tumores representarían una nueva categoría de neoplasias de la lengua, más agresivas en el momento del diagnóstico. Estas lesiones por lo general aparecen en regiones queratinizadas en las cuales es muy infrecuente la infección por HPV.

### Inmunohistoquímica y cáncer de la cavidad oral

Las queratinas, recuerda el experto, son una familia heterogénea de polipéptidos que forman filamentos intermedios; expresan diferentes marcadores que reflejan la diferenciación epitelial. Por ejemplo, las queratinas K5 y K14 se expresan fuertemente en el epitelio estratificado, mientras que en la parte dorsal de la lengua se expresan las queratinas K4 y K13 (esofágicas).

La información en conjunto sugiere un efecto distintivo de dos citoqueratinas (K7 y K19) en la expresión de la oncoproteína E7 del HPV16. Así, la CK7 intervendría en el almacenamiento de la E7, mientras que la CK19 permitiría la liberación de la E7, un fenómeno que podría estar relacionado con la mayor capacidad oncogénica. En conjunto, los datos sugieren que el HPV podría interactuar y posiblemente inmortalizar a los queratinocitos que expresan la CK19, por ejemplo en la superficie lateral de la lengua, con epitelio no queratinizado. Por ende, el virus sólo tendría un papel etiológico en un subgrupo de cánceres de la lengua oral, especialmente en aquellos que surgen en el epitelio no queratinizado del borde lateral. Sin embargo, el incremento de cánceres de lengua es atribuible esencialmente a lesiones en zonas queratinizadas; en ellas, el HPV no tendría un papel protagónico importante.

### Tendencias recientes en el cáncer agresivo de lengua en contra de una asociación con el HPV

Clásicamente, el cáncer de la cavidad oral afecta a los hombres de edad avanzada (desde la quinta a la octava décadas de la vida); rara vez se observa en personas de menos de 40 años. En los últimos años se elevó el número de enfermos con CCE de la parte móvil de la lengua en ausencia de antecedente de tabaquismo y de consumo de alcohol, especialmente en mujeres jóvenes. Aunque se considera que en la etiología del cáncer lingual invasivo participan múltiples mecanismos, este nuevo patrón epidemiológico parece reflejar tumores con un comportamiento biológico particular, más agresivo y por lo tanto con necesidad de tratamientos más invasivos. Diversos estudios también revelaron un mayor índice de recidiva local y regional y un menor índice de supervivencia en comparación con los de los pacientes de más edad; globalmente, estos hallazgos sugieren una entidad patológica distintiva. En un estudio, la menor edad fue un factor predictor independiente de una menor supervivencia. Sin embargo, todavía se requiere mayor investigación para conocer los factores involucrados en estas diferencias. Un aspecto a tener en cuenta es la posibilidad de retraso diagnóstico debido a la rareza de estas lesiones en las personas jóvenes. Sea cual sea el caso, el HPV no parece ser un factor etiológico principal en este nuevo tipo de tumores.

### Conclusiones

Esta nueva entidad epidemiológica de tumores de lengua, con un pronóstico más desfavorable, no parece estar asociada con la infección por HPV, tal como ocurre con otros cánceres de la orofaringe. Las lesiones aparecen en áreas de epitelio queratinizado, muy resistente a la infección por HPV. Aún así, la participación del virus no puede ser excluida por completo. Por ejemplo, añade el experto, el virus podría intervenir en las lesiones premalignas y en los tumores que surgen en el epitelio no queratinizado de la parte lateral de la

lengua. Estas últimas lesiones son menos agresivas, en coincidencia con los efectos conocidos del HPV en los cánceres de cabeza y cuello en general, en términos de pronóstico y de la supervivencia. Otro punto que deberá evaluarse en el futuro es la posible interacción del HPV y del virus herpes en la aparición de las lesiones de la cavidad oral, señala por último el especialista.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114002](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114002)

## 5 - Utilidad Diagnóstica de la Expresión de Claudinas en el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas: Diferencias en el Perfil de Expresión de los Carcinomas de Células Escamosas y los Adenocarcinomas

Jung J, Jung C, Yoo J, Lee K

Catholic University of Korea, Paldal-gu, Corea del Sur

[Diagnostic Utility of Expression of Claudins in Non-Small Cell Lung Cancer: Different Expression Profiles in Squamous Cell Carcinomas and Adenocarcinomas]

Pathology Research and Practice 205(6):409-416, Jun 2009

*Las claudinas no sólo parecen constituir un marcador útil para el diagnóstico diferencial entre los adenocarcinomas y el carcinoma escamoso, sino que podrían representar un eventual objetivo para las intervenciones terapéuticas.*

La carcinogénesis de los tejidos epiteliales se asocia con anomalías en la arquitectura tisular, caracterizada por la pérdida de la adhesión de las células entre sí y con la matriz intercelular. En condiciones fisiológicas, la estructura de los epitelios se mantiene por la acción de diferentes tipos de uniones, entre las que se destacan las uniones estrechas. Tanto las claudinas como las ocludinas y las moléculas de adhesividad celular integran este grupo de uniones y se asocian con la regulación del transporte paracelular de agua, iones y macromoléculas.

Las claudinas forman, así, una red compleja de proteínas junto con las moléculas restantes que integran las uniones estrechas. Se han identificado al menos 23 variantes en los seres humanos, con diferente distribución tisular. En función de diferentes estudios de diagnóstico genético, se ha reconocido que la expresión de las claudinas se altera en distintas neoplasias. Mientras que la claudina-1 y la claudina-7 se expresan de modo deficiente en los cánceres de mama, esófago y próstata, se ha señalado un incremento de la expresión de la claudina-3 y la claudina-4 en las neoplasias ováricas, prostáticas, mamarias y gástricas. La expresión de la claudina-4 se reconoce como un biomarcador que permite diferenciar los tumores de la vía biliar de los hepatocarcinomas, mientras que la claudina-7 parece constituir un factor adecuado para diferenciar entre distintos subtipos de carcinomas renales.

Los autores agregan que la incidencia de cáncer de pulmón ha aumentado en Corea y resulta de importancia la identificación de los adenocarcinomas (AC), dado que el diagnóstico diferencial permite reconocer a los candidatos a recibir el esquema terapéutico EGFR-TKI. Sin embargo, la distinción puede ser difícil en presencia de un tumor poco diferenciado. En este contexto, los expertos se propusieron la realización de un estudio para evaluar la expresión de las claudinas en el tejido pulmonar normal y en muestras con

carcinomas de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), con el objetivo de definir su potencial utilidad como marcadores diagnósticos.

### Pacientes y métodos

Se incluyeron en el análisis 171 participantes con CPCNP y 14 sujetos con muestras de tejido pulmonar sin neoplasias. En todos los casos, se trató de individuos sin tratamientos previos a la cirugía de resección pulmonar. Se efectuó la clasificación histológica de acuerdo con los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud. Los datos de los pacientes se reunieron mediante la evaluación retrospectiva de historias clínicas electrónicas y se obtuvo información acerca de su seguimiento.

Las muestras de tejido incluidas en parafina se procesaron mediante la realización de micromatrices de 5 µm de espesor, sobre las que se llevaron a cabo pruebas de inmunohistoquímica con anticuerpos específicos contra las claudinas 1, 3, 4 y 5. Los resultados de las tinciones se clasificaron por medio de una escala semicuantitativa (puntuación de 0 a 4). Un puntaje de 0 o 1 se definió como baja expresión y un puntaje  $\geq 2$ , como expresión elevada.

Todos los datos reunidos se analizaron con pruebas estadísticas específicas y se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$  en dos dimensiones.

### Resultados

La población de 171 pacientes con CPCNP estuvo integrada por 132 varones (77.2%) y 39 mujeres (22.8%), con una media de edad de 66 años. Se reconocieron 84 casos de carcinoma escamoso (49.1%) y 87 casos de AC (50.9%). Un 14.6% de los tumores estaban bien diferenciados ( $n = 25$ ), un 63.2% ( $n = 108$ ) eran neoplasias moderadamente diferenciadas y un 22.2% ( $n = 38$ ) fueron carcinomas poco diferenciados. Se dispuso de datos acerca del seguimiento de todos los pacientes.

De acuerdo con los expertos, se reconocieron diferencias en la expresión de las claudinas en la mucosa bronquial normal, ya que se identificó una importante expresión de claudina-1 en las células basales, con escasa o nula presencia de esta molécula en las células cilíndricas. Por el contrario, no se detectó reactividad para las claudinas 4 y 5 en las células basales, sino en las células cilíndricas. En el parénquima periférico no se verificó expresión de claudina-1 y claudina-3 en los neumocitos, mientras que se identificó una marcada tinción para la claudina-5 tanto en este tipo celular como en las células endoteliales.

En las muestras de CPCNP, se reconoció una expresión elevada de claudina 1, 3, 4 y 5 en el 52.6%, 45.6%, 52.0% y 57.9% de los casos, en orden respectivo. La expresión de claudina-1 fue significativamente mayor en las muestras de carcinoma escamoso en comparación con el AC (77.4% y 28.7%, en orden sucesivo;  $p = 0.000$ ). Por el contrario, la expresión de claudina 4 y 5 resultó más importante en las muestras de AC en comparación con los carcinomas escamosos ( $p = 0.008$  y  $p = 0.003$ , respectivamente). Los expertos agregan que la expresión elevada de claudina-1 se correlacionó con el tamaño tumoral ( $p = 0.043$ ), mientras que la expresión de claudina-4 fue significativamente menor en los tumores en estadio T2, T3 o T4 en comparación con aquellas neoplasias en estadio T1 ( $p = 0.020$ ). Cuando estos resultados se ajustaron en función del tipo histológico, se verificó que la baja expresión de claudina-5 se correlacionó con el estadio clínico de los AC ( $p = 0.012$ ). Por el contrario, en los carcinomas escamosos, la expresión elevada de esta molécula se asoció con el tamaño tumoral ( $p = 0.024$ ) y el estadio clínico ( $p = 0.007$ ).

En otro orden, en el análisis conjunto de todos los CPCNP no se distinguieron diferencias significativas en la

supervivencia en función del tipo histológico. Mediante el método de Kaplan-Meier se observó que el tamaño tumoral, la presencia de invasión de los ganglios linfáticos regionales y el estadio clínico se correlacionaron de modo significativo con la supervivencia. Cuando se analizó la eventual asociación entre la expresión de las claudinas y la supervivencia global de los sujetos con CPCNP, no se reconoció el valor pronóstico de estas moléculas, tanto para la totalidad del grupo de estudio como para cada variante histológica.

### Discusión

Se han descrito alteraciones en las diferentes proteínas que conforman las uniones estrechas, como las claudinas, en diferentes neoplasias. En distintos ensayos se ha señalado la regulación por aumento o por disminución de distintas claudinas y se estima que estas proteínas representan un objetivo promisorio para la detección, la identificación y el tratamiento del cáncer. Los autores afirman que el presente análisis representa la mayor casuística de evaluación de la expresión de claudinas en muestras de AC y carcinomas escamosos de pulmón, entre los que se observaron diferencias de interés.

La claudina-1 es una proteína expresada en numerosos tejidos, si bien su presencia en las células neoplásicas es variable. Esta molécula se expresa en las células basales del epitelio bronquial, pero no se observa en los neumocitos. Por otra parte, se identificó una mayor expresión en los carcinomas escamosos en comparación con los AC. Se estima que el carcinoma escamoso puede corresponder a una proliferación no controlada de células basales o bien a la existencia de una regulación por aumento en el fenotipo tumoral de células escamosas, con una regulación por disminución en el fenotipo celular glandular.

En otros estudios previos se comprobó que la claudina-4 se expresa tanto en las células basales como en las células cilíndricas de la mucosa bronquial humana, así como en los neumocitos del parénquima pulmonar periférico. Sin embargo, la claudina-5 no parece expresarse en las células basales. A diferencia de los resultados de publicaciones previas, los autores señalan que, en este ensayo, verificaron la expresión tanto de la claudina-4 como de la claudina-5 en las células cilíndricas, sin comprobar su presencia en las células basales de la mucosa bronquial. En cambio, sólo notaron expresión de la claudina-5 en los alvéolos del parénquima periférico. De todos modos, destacan que, de modo independiente del tipo histológico, ambas moléculas se expresaron de manera significativamente superior en los AC en comparación con los carcinomas escamosos. Este hallazgo, en conjunto con el patrón descrito para la claudina-1, podría constituir una herramienta útil para el diagnóstico diferencial entre ambas variantes tumorales.

No se ha identificado la causa de las variaciones en la expresión de claudinas en los distintos tipos tumorales. Se acepta que la regulación en disminución de las uniones estrechas puede formar parte del proceso de pérdida de cohesión que se produce de modo precoz en la invasión tumoral y la formación de metástasis. En los casos de regulación en aumento de las claudinas, se presume que se desencadenan interferencias con la función normal de las uniones estrechas o con la regulación de las señales de transducción necesarias para la proliferación.

Si bien la significación clínica de la expresión de las claudinas se ha señalado en varias neoplasias, sólo en un trabajo anterior se había estudiado la correlación entre estas moléculas y el cáncer de pulmón. Los expertos aseguran que, según los resultados reunidos en el presente análisis, la expresión elevada de claudina-1 se asoció con mayor tamaño tumoral, que constituye una variable de pronóstico adverso en todas las variantes de CPCNP. Por otra parte, el

incremento de la expresión de claudina-5 se asoció con estadio clínico avanzado, lo que representa un parámetro de pronóstico adverso en el carcinoma escamoso. De todos modos, ninguna de las claudinas evaluadas resultó de utilidad como biomarcador pronóstico. Acotan que la claudina-3 y la claudina-4 actúan como receptores de la enterotoxina producida por *Clostridium perfringens*. La unión de esta toxina con las claudinas induce una citólisis rápida, por lo que se presume que este producto bacteriano podría constituir una herramienta terapéutica potencial para las neoplasias con elevada expresión de ambas claudinas.

### Conclusiones

Los investigadores afirman que las claudinas parecen constituir un marcador útil para el diagnóstico diferencial entre los AC y el carcinoma escamoso. Asimismo, podrían representar un eventual objetivo para las intervenciones terapéuticas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114158](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114158)

## 6 - Beneficio de los Taxanos Administrados Semanalmente o cada Tres Semanas sobre la Supervivencia Global en el Cáncer de Mama Avanzado: Un Metanálisis

Mauri D, Kamposioras K, Polyzos N y colaboradores

General Hospital of Lamia, Lamia, Grecia; Panhellenic Association for Continual Medical Research (PACMeR), Lamia, Grecia

[Overall Survival Benefit for Weekly vs. Three-Weekly Taxanes Regimens in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis]

Cancer Treatment Reviews 36(1):69-74, Feb 2010

*En las enfermas con cáncer de mama avanzado, el tratamiento semanal con taxanos –respecto de la administración cada 3 semanas–, se asocia con beneficios importantes en términos de la supervivencia global. Específicamente, el paclitaxel una vez por semana sería la mejor opción de terapia para estas pacientes.*

Las antraciclina y los taxanos son los agentes antineoplásicos de primera línea para las pacientes con cáncer de mama metastásico, sin expresión de receptores hormonales. Diversos estudios de fase I y II evaluaron la eficacia y la seguridad de la administración semanal de taxanos en numerosas neoplasias, inclusive en el cáncer de mama. Los resultados han sido en general alentadores. En un paso posterior se comparó la terapia semanal con la administración cada 3 semanas. En esta ocasión, los autores realizaron una revisión de la literatura y metanálisis con la finalidad de comparar la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la respuesta objetiva en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, tratadas con taxanos una vez por semana o cada tres semanas. Debido a que la eficacia puede variar según el tipo de fármaco utilizado, el efecto del paclitaxel y del docetaxel se analizó por separado.

### Materiales y métodos

Los autores realizaron una búsqueda en MEDLINE y en el *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. La última búsqueda se actualizó en 2009. Las referencias de las revisiones se analizaron en forma manual; también se consideraron los resúmenes presentados en simposios u otras

reuniones de oncología. Los autores analizaron los contenidos de las principales revistas de la especialidad: *Annals of Oncology*, *Journal of Clinical Oncology* y *European Journal of Cancer*.

Se incluyeron todos los trabajos aleatorizados y controlados que compararon el efecto de la terapia con taxanos, semanal o cada 3 semanas. Se tuvieron en cuenta diversos aspectos, entre ellos, el autor, la revista y el año de publicación, el país de origen, el año de reclutamiento, el número de centros que participaron en la investigación, la cantidad de pacientes evaluadas, la edad de las enfermas, el peso, el estado de los receptores hormonales y la expresión del HER2, el tiempo promedio de seguimiento y la terapia previa.

Los parámetros primarios de análisis consistieron en el número de fallecimientos, el tiempo hasta la progresión, la respuesta objetiva y el beneficio clínico. Los efectos adversos fueron una variable secundaria de análisis.

En los análisis de eficacia, el paclitaxel y el docetaxel se analizaron por separado, con modelos globales y por subgrupos. Se calcularon los *odds ratio* (OR) y se estimaron los riesgos relativos (RR) de respuesta global en las pacientes con cáncer de mama avanzado, tratadas con taxanos semanalmente o cada tres semanas. Los datos de los distintos estudios se analizaron con modelos de efectos fijos (Mantel-Haenszel) o de efectos aleatorios (DerSimonian y Laird) cuando se detectó heterogeneidad. Sin embargo, debido a que la mayoría de los trabajos presentaron diferencias en términos del diseño clínico y de la metodología, los autores por lo general prefirieron los modelos de efectos aleatorios. La heterogeneidad se valoró con la prueba Q de Cochran y se cuantificó con la  $I^2$ . Los valores de  $I^2$  del 50% o más indican una heterogeneidad importante, mientras que una  $I^2$  del 75% o mayor sugiere una heterogeneidad muy significativa.

### Resultados

Once trabajos aleatorizados fueron adecuados para el metanálisis. En total incluyeron 2 540 pacientes. La muestra de análisis abarcó 1 065 pacientes tratadas con taxanos en forma semanal y 1 074 asignadas a taxanos cada tres semanas.

El diseño de los trabajos no fue homogéneo; en 4 estudios se evaluó el docetaxel; en 6, el paclitaxel y en uno el nab-paclitaxel (en dos dosis diferentes: 100 mg/m<sup>2</sup> o 150 mg/m<sup>2</sup>). En el presente metanálisis, para el cálculo de la SG sólo se consideraron los datos del grupo asignado a la dosis más alta, en forma semanal.

Si bien la definición del índice de respuesta objetiva (IRO) y de la SG fue semejante en todos los trabajos, se comprobó una gran variabilidad de criterios en la definición del tiempo hasta el fracaso terapéutico (TFT), del tiempo hasta la progresión (TP) y de la SLP. Sólo se dispuso de información sobre el TFT, TP y la SLP en 8 estudios, y solamente en 3 de ellos las definiciones fueron correctas, añaden los expertos. Debido a que la SLP y el TP habitualmente reflejan el mismo parámetro evolutivo, cuando no se dispuso de datos sobre la SLP se utilizaron los valores del TP como el mejor sustituto.

### Paclitaxel

El IRO fue significativamente más favorable cuando el paclitaxel se administró cada 3 semanas: 7 estudios con 1 772 enfermas; RR global en el modelo de efectos fijos de 1.20;  $p < 0.001$ . No se detectó heterogeneidad ( $I^2$  del 9.3%). Sin embargo, la SG fue estadísticamente mayor entre las pacientes tratadas con paclitaxel en forma semanal: 5 trabajos en 1 471 pacientes; RR global en el modelo de efectos fijos de 0.78;  $p = 0.001$ ;  $I^2$  del 0.0%. No

se detectaron diferencias en términos de la SLP entre los dos esquemas de administración: 6 trabajos con 1 610 enfermas; RR global en el modelo de efectos aleatorios de 1.02;  $p = 0.860$ ;  $I^2$  de 67.5%;  $p$  para heterogeneidad = 0.009.

#### Docetaxel

Sólo se identificaron 3 investigaciones ( $n = 231$  enfermas) aptas para el metanálisis. No se comprobaron diferencias importantes entre el esquema de administración semanal o cada 3 semanas en términos del IRO, la SLP y la SG: IRO: 3 estudios con 231 pacientes; HR global en el modelo de efectos aleatorios de 0.92;  $I^2$  del 60.5%; SLP: 2 trabajos con 148 pacientes; RR global en el modelo de efectos fijos de 1.08;  $I^2$  del 7.2%; y SG: 1 investigación en 118 mujeres; HR de 1.25. No obstante, añaden los expertos, debido al escaso número de estudios y de participantes, las conclusiones no pueden considerarse definitivas.

#### Tolerabilidad

En general, la incidencia de efectos adversos graves, de neutropenia, de fiebre neutropénica y de neuropatía periférica fue significativamente inferior en las pacientes asignadas al tratamiento semanal. En los trabajos con docetaxel, la administración semanal del fármaco se asoció fuertemente con cambios en las uñas y con epífora.

#### Discusión

Los resultados del presente metanálisis indican que en las pacientes con cáncer de mama avanzado, el paclitaxel administrado una vez por semana se asocia con beneficios importantes en términos de la SG, en comparación con los esquemas habituales de terapia cada 3 semanas. Si bien los estudios difirieron metodológicamente, no se registró una heterogeneidad importante en la ventaja de este esquema sobre la SG.

El efecto observado no parece depender de una mayor eficacia de la droga; de hecho, los HR globales para el IRO estuvieron a favor de la terapia cada 3 semanas; más aún, cuando se evaluó la SLP, ambos regímenes fueron igualmente eficaces. En opinión de los autores, el fenómeno obedecería a la menor toxicidad asociada con la administración semanal.

Las disparidades en las definiciones de la SLP, del TP y del TFT es un hecho común en la literatura; por este motivo es imposible descartar algún factor residual de sesgo, señalan los expertos. Los estudios futuros, con definiciones adecuadas para estos parámetros, serán de gran utilidad para establecer conclusiones definitivas al respecto.

En el presente metanálisis no se registraron diferencias en la SG, en el IRO y en la SLP entre los dos esquemas de administración del docetaxel; sin embargo, debido al pequeño número de estudios, los hallazgos deben interpretarse cuidadosamente.

El perfil de tolerabilidad fue sustancialmente más favorable con el tratamiento con taxanos una vez por semana; especialmente, la incidencia de efectos adversos graves, de neutropenia, de neutropenia febril y de neuropatía periférica fue considerablemente inferior en las mujeres que recibieron taxanos semanalmente. A pesar de las limitaciones inherentes a la metodología aplicada en el metanálisis, los hallazgos sugieren fuertemente que el paclitaxel, administrado una vez por semana, se asocia con ventajas importantes en términos de la SG en comparación con la terapia cada 3 semanas; este esquema sería el más apropiado para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama avanzado, concluyen los expertos.

## 7 - La Respuesta Tumoral y la Resecabilidad Secundaria de las Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorrectal luego de la Quimioterapia Neoadyuvante con Cetuximab: El Estudio CELIM Aleatorizado de Fase II

Folprecht G, Gruenberger T, Köhne C y colaboradores

University Cancer Center, Dresden, Alemania; University Hospital Vienna, Viena, Austria; Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Alemania

[Tumour Response and Secondary Resectability of Colorectal Liver Metastases Following Neoadjuvant Chemotherapy with Cetuximab: The CELIM Randomised Phase 2 Trial]

Lancet Oncology 11(1):38-47, Ene 2010

*Las tasas de respuesta tumoral y reseabilidad secundaria en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal aumentan significativamente con el agregado de cetuximab a la quimioterapia.*

Más de la mitad de las personas con cáncer colorrectal (CCR) presentarán metástasis (MTS), y hasta un cuarto al momento del diagnóstico, especialmente hepáticas. La supervivencia a los 5 años del tratamiento quirúrgico de las MTS hepáticas del CCR es del 28% al 39%. Sin embargo, la mitad de los afectados tendrán enfermedad metastásica hepática (EMH) irreseable. La decisión de resear las MTS hepáticas depende de consideraciones técnicas, del volumen funcional remanente estimado ( $> 20\%$  al 30%), del compromiso de estructuras no reseables y de los factores pronósticos (cantidad de MTS, estadio del tumor primario o presencia de enfermedad extrahepática).

Estudios retrospectivos han señalado que la reducción del tamaño de las MTS mediante el uso de fluorouracilo, con irinotecán u oxaliplatino o sin ellos, permitiría una cirugía de rescate, con tasas de resección del 12.5% al 28% y una supervivencia a los 5 años del 33% al 50%. Estos resultados se han confirmado en estudios con quimioterapia (QT) neoadyuvante con FOLFOX (oxaliplatino, fluorouracilo y ácido folínico) o FOLFIRI (irinotecán, fluorouracilo y ácido folínico). A partir de estos hallazgos, el objetivo actual del tratamiento en la EMH de CCR es mejorar las tasas de respuesta para aumentar las posibilidades de reseabilidad secundaria, con potencial curativo.

La aprobación inicial de cetuximab fue para su uso en pacientes con MTS de CCR con receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y sin respuesta al tratamiento con irinotecán.

Estudios recientes señalaron que el agregado de cetuximab a FOLFOX o FOLFIRI incrementaba significativamente la eficacia terapéutica en los pacientes con gen *KRAS* no mutado. La presencia de mutaciones en el gen *BRAF* también se asoció con resistencia a los anticuerpos contra el EGFR.

Los autores de este estudio aleatorizado analizaron la respuesta tumoral y las tasas de resección en pacientes con MTS irreseables tratados con cetuximab como terapia neoadyuvante, junto con FOLFOX6 o FOLFIRI. También incluyeron una revisión retrospectiva de las imágenes, a cargo de cirujanos que desconocían los datos clínicos de los pacientes.

#### Métodos

Este estudio de fase 2 fue abierto, multicéntrico, aleatorizado, y se diseñó para evaluar la efectividad del cetuximab con FOLFOX6 o FOLFIRI en pacientes con EMH irreseable de CCR (estudio CELIM). El criterio primario de valoración fue la respuesta tumoral. Los secundarios incluyeron la resección R0, la supervivencia libre de

progresión, la supervivencia global, la seguridad y la evaluación de marcadores moleculares predictores de respuesta y de toxicidad.

Se seleccionaron pacientes con EMH confirmada histológicamente, sin compromiso extrahepático. La no resecabilidad se definió a partir de la presencia de 5 o más MTS hepáticas consideradas técnicamente irresecables por el cirujano de hígado y el radiólogo locales, en función del hígado remanente estimado posoperatorio o por la infiltración de todas las venas hepáticas, de ambas arterias hepáticas o de ambas ramas del sistema porta. Aquellos pacientes con MTS sincrónicas se incluyeron si el tumor primario había sido resecado antes de la QT.

Otros criterios de inclusión fueron un *performance status* de Karnofski  $\geq 80$  %, y funciones hepática, renal y medular adecuadas. Los criterios de exclusión fueron abordajes previos con QT (salvo la QT adyuvante con un intervalo  $\geq 6$  meses) o terapia dirigida a los EGFR, tratamiento antitumoral concomitante, enfermedad coronaria clínicamente significativa, enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasia maligna previa y edad  $< 18$  años.

La aleatorización se hizo según la resecabilidad técnica y la cantidad de MTS, la estadificación, por tomografía por emisión de positrones (PET) y la presencia o no de EGFR.

Antes del tratamiento, se realizó una tomografía computarizada (TC) helicoidal de tres fases con contraste, de abdomen y pelvis, o una resonancia magnética nuclear (RMN) del hígado, PET opcional y análisis de laboratorio. Se realizó la biopsia de una MTS para determinar la expresión de EGFR por inmunohistoquímica.

Los participantes recibieron cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y luego 250 mg/m<sup>2</sup> semanales) cada 2 semanas, seguido de FOLFOX6 (día 1: 100 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino, 400 mg/m<sup>2</sup> de ácido folínico y 400 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo; luego 2 400 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 46 h; grupo A) o FOLFIRI (180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán, ácido folínico y fluorouracilo como en el grupo A; grupo B). La respuesta tumoral se valoró cada 4 ciclos (8 semanas) con el método usado inicialmente (TC o RMN), de acuerdo con los *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST). Se planificaron 8 ciclos, al cabo de los cuales un equipo multidisciplinario reevaluaba la resecabilidad por los resultados de las imágenes. La resección se realizaba en lo posible dentro de las 4 a 6 semanas del último ciclo. Aquellos con lesiones irresecables continuaban el tratamiento hasta que hubiese progresión de la enfermedad, por un máximo de 2 años. Luego de la resección se continuaba la terapia durante 6 ciclos.

Se determinó la presencia de mutaciones del *KRAS* y *BRAF*.

## Resultados

Entre el 2 de diciembre de 2004 y el 27 de marzo de 2008 se seleccionaron 114 pacientes; se excluyeron 3 tratados sólo con FOLFOX6, y 2 no recibieron tratamiento alguno (grupo A), por lo que la seguridad pudo evaluarse en 109 participantes. En cada grupo, 1 sujeto abandonó el tratamiento antes de completar la primera dosis, y 1 del grupo B sufrió muerte súbita por embolismo pulmonar. En consecuencia, la respuesta tumoral pudo evaluarse en 53 pacientes en cada grupo.

Sesenta y uno (55%) de los 111 incluidos se clasificaron como portadores de EMH irresecable, y 50 (45%) tenían 5 o más MTS. Los participantes con ambos criterios se registraron una sola vez. Se detectó la expresión de EGFR en 81 (73%) de 111 tumores. Las pruebas para *KRAS* pudieron hacerse en

99 tumores (55 MTS y 44 tumores primarios); 70 (71%) de estos tenían *KRAS* no mutado, de los que 67 (68%) tenían también *BRAF* no mutado. Hubo más pacientes del grupo B con cáncer rectal, que recibieron QT adyuvante con radioterapia o no; en el grupo A hubo más sujetos con resección hepática previa.

Las toxicidades de grado 3 o más se vieron en 79 (72%) de los 109 casos analizados, las más comunes de las cuales fueron las dermatológicas y la neutropenia. Hubo más pacientes en el grupo A con trombocitopenia, náuseas y vómitos de grado 3 o más, y neuropatía de grado 2 o más. En el grupo B se vieron más casos de infecciones de grado 3 o más, y alopecia de grado 2 o más. Un paciente falleció durante la QT preoperatoria por embolismo pulmonar (grupo B), y otro por la combinación de diarrea asociada con el tratamiento y progresión de la enfermedad (grupo A).

Se registró respuesta tumoral objetiva en 66 (62%, intervalo de confianza [IC] 95% 52-72) de 106 pacientes, con una diferencia no significativa del 11% (IC 95% -8 a 30;  $p = 0.23$ ) entre el grupo A (36 de 53 pacientes, 68%; 54-80) y el grupo B (30 de 53, 57%; 42-70). Se observó enfermedad estable en 31 (29%) sujetos, y en 9 (8%), enfermedad progresiva.

Un análisis retrospectivo demostró que la respuesta tumoral fue mayor en aquellos con *KRAS* no mutado (47 de 67 personas, 70%; IC 95% 58-81) respecto de los que tenían mutaciones (11 de 27, 41%; 22-61); la diferencia de 29% (IC 95% 7-52) fue significativa ( $p = 0.008$ ). También hubo respuesta en 46 de 64 pacientes con los genes no mutados *KRAS* y *BRAF* (72%; IC 95% 59-82) y en 12 de 30 participantes con mutaciones en alguno de los dos (40%; 23-59); una diferencia (32%; 11-53) también significativa ( $p = 0.003$ ). La respuesta tumoral no se vio afectada por la presencia de EGFR.

Se lograron resecciones R0 en 36 pacientes de 106 (34%; IC 95% 25-44); 20 (38%) de 53 en el grupo A y 16 (30%) de 53 en el grupo B. Se hicieron resecciones R0 o R1, con o sin ablación por radiofrecuencia, en 49 (46%) de 106 participantes.

Las resecciones R0 se realizaron en 19 de 48 pacientes (40%; IC 95% 26-55) con 5 o más MTS, y en 16 de 57 (28%; 17-42) con MTS técnicamente irresecables al ingreso. En las personas intervenidas, la mediana de tiempo transcurrido fue de 5.1 meses (rango intercuartil [RIC] 4.4-5.9, entre 2.5 y 14.7), y la mediana de la cantidad de ciclos previos a la intervención, de 8 (entre 4 y 27). Excepto en 3 casos, las intervenciones tuvieron lugar antes de los 8 meses de la aleatorización.

Se registraron 2 muertes perioperatorias en el grupo A (1 por sepsis a patógenos gramnegativos 8 días después de una hepatectomía derecha, y 1 por falla multiorgánica 75 días después de una resección hepática en dos tiempos). En el grupo B, un paciente murió por embolismo pulmonar durante la QT posoperatoria.

En cuanto a las imágenes, se revisaron 181 TC o RMN, de las que 171 (94.5%) eran evaluables. La comparación entre las imágenes iniciales y las del seguimiento se pudo hacer en 68 (64%) de 106 pacientes. En esta revisión externa (sin acceso a los datos clínicos), en 41 (60%) de 68 sujetos se determinó enfermedad resecable luego de la QT, frente a los 22 (32%) iniciales; la diferencia resultó significativa ( $p < 0.0001$ ) y representó 19 (28%) pacientes más que lograron la resecabilidad. En un análisis de regresión, el resultado de la QT tuvo un efecto sustancial sobre el aumento de resecabilidad ( $p = 0.039$ ); no así la cantidad de MTS, la resección hepática previa, el tratamiento (FOLFOX6 o FOLFIRI) o la irresecabilidad técnica. Las tasas de resección R0 y de respuesta en esta población fueron del 34% (23 de 68) y 60% (41 de 68), respectivamente. Al comparar



las decisiones de los cirujanos locales con las de los externos, en 1 234 casos (64.5%) de 1 913 fueron iguales, y en sólo 131 (6.8%) de 1 913 hubo discrepancias.

### Discusión

En este estudio, los pacientes con EMH de CCR lograron tasas altas de respuesta tumoral con cetuximab en combinación con FOLFIRI o FOLFOX6, lo que se tradujo en una tasa de resecciones también elevada. Las tasas mayores se observaron en los tumores con *KRAS* no mutado. El aumento en la posibilidad de resección se confirmó mediante una revisión retrospectiva externa de los estudios por imágenes. En general, el tratamiento fue bien tolerado, con una mortalidad perioperatoria semejante a la informada en otros estudios sobre resección hepática de MTS de CCR.

Lograr una reseccabilidad secundaria en los pacientes con EMH por CCR irresecables requiere de una QT neoadyuvante efectiva. Estudios previos sugieren que la combinación de esquemas con irinotecán u oxaliplatino, con una terapia dirigida a los EGFR, como cetuximab, sería adecuada en este sentido. Sin embargo, hay pocos trabajos aleatorizados que correlacionen respuesta tumoral con reseccabilidad, como en este caso.

Las tasas de respuesta fueron significativamente superiores en los pacientes con tumores con *KRAS* no mutado (46 de 67, 70%) que en aquellos con mutaciones (11 de 27, 41%), lo que coincide con informes anteriores que señalan que el estado del *KRAS* es un factor predictor de la eficacia del cetuximab con QT. No pueden extraerse conclusiones definitivas en relación con la *BRAF* por la baja prevalencia de mutaciones en ese gen. No se vieron diferencias en función de la presencia de EGFR.

La irresecabilidad se definió como la presencia de lesiones técnicamente no reseccables o de 5 o más MTS hepáticas

La tasa de resecciones R0 (asociada con mayores posibilidades de curación) del 34% (36 de 106 pacientes) resulta alentadora. Si se incluyen los sujetos con resecciones R1, con ablación por radiofrecuencia o sin ella (49 de 106), el 46% de todos los sujetos tratados lograron un tratamiento macroscópico completo. A futuro se publicarán los resultados referidos a la supervivencia.

Los autores sugieren, sobre la base de los 5.1 meses transcurridos hasta la resección (RIC 4.4-5.9), que los pacientes sean reevaluados por un equipo multidisciplinario dentro de los 3 meses de concluido el tratamiento neoadyuvante, y recomiendan que si la reseccabilidad no se logró a los 6 meses, se reevalúe el tratamiento.

La decisión de reseccar las MTS hepáticas de CCR implica cierta subjetividad, y está afectada por circunstancias como la reseccabilidad técnica, factores predictores de recurrencia temprana, operabilidad general, actitudes del equipo tratante frente a los riesgos de la resección, tasas de recurrencia altas ( $\geq 73\%$ ) y mediana de tiempo hasta la recurrencia (16 a 19 meses). En este estudio se vieron pocas discrepancias entre las decisiones de diferentes cirujanos (6.8% de los casos).

El objetivo de la revisión externa de las imágenes fue confirmar la modificación en la reseccabilidad con el tratamiento. El hallazgo de un 28% de aumento de reseccabilidad (19 de 68 pacientes) resulta significativo, de manera similar a lo informado en otras publicaciones.

Los eventos adversos de grado 3/4 más frecuentes fueron reacciones dermatológicas (34%; 37 de 109 pacientes) y neutropenia (23%; 25 de 109) y morbilidad perioperatoria (36%; 16 de 45 sujetos); en ambos casos las cifras son semejantes a las de otros trabajos. Debido a la cantidad de pacientes reducida, no pueden hacerse comparaciones válidas en relación con la mortalidad.

## 8 - Tratamientos Combinados para los Tumores del Estroma Gastrointestinal luego de la Terapia con Imatinib y Sunitinib

Pantaleo M, Nannini M, Biasco G y colaboradores

University of Bologna, Bolonia, Italia

[Combined Treatment Strategies in Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) After Imatinib and Sunitinib Therapy]

Cancer Treatment Reviews 36(1):63-68, Feb 2010

*El tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal se basa principalmente en los inhibidores de tirosina quinasa, pero existen casos de resistencia primaria y secundaria, por lo que es necesario elaborar nuevas alternativas terapéuticas.*

El tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) se ha modificado radicalmente a partir de la aparición de los inhibidores de tirosina quinasa (ITQ). La terapia estándar de los pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada e irresecable, es el imatinib como la primera línea de tratamiento, y el sunitinib como segunda línea. Existe sin embargo, un subgrupo de individuos que presentan resistencia primaria, que se correlaciona principalmente con los genotipos de receptores de quinasa KIT y PDGFRA. También puede haber resistencia secundaria en quienes responden al tratamiento luego de una mediana de 2 años con imatinib y de 6 meses con sunitinib. Actualmente se está investigando el papel de drogas como el nilotinib y sorafenib en estos pacientes. El primero es un ITQ de segunda generación con blancos múltiples, contra BCR-ABL, PDGFRA y KIT, que ha resultado efectivo en pequeños grupos de sujetos tratados con imatinib y sunitinib, con supervivencias libres de progresión (SLP) de 12 semanas y supervivencias globales (SG) de 34 semanas.

El sorafenib inhibe las tirosina quinasa RAF/MEK/ERK, además de KIT/VEGFR y PDGFRA; recientemente se indicó su actividad como tercera o cuarta línea de tratamiento para los GIST resistentes. *In vitro* parece ser más potente que el imatinib y el sunitinib frente a la mayoría de las mutaciones de resistencias secundarias relacionadas con la activación de KIT.

Debido a la biología compleja de los GIST multirresistentes y la expectativa de vida prolongada de estos pacientes, se investigaron terapias combinadas para estos casos, que abren perspectivas futuras interesantes de su posible aplicación clínica y arrojan más luz sobre la inhibición molecular dirigida en los tumores sólidos.

### Las razones de la necesidad de tratamientos combinados en los GIST

Los fundamentos de la investigación de combinaciones de fármacos en los GIST provienen de consideraciones biológicas y clínicas: un pequeño grupo de pacientes tiene resistencia primaria que se correlaciona especialmente con mutaciones de KIT y PDGFRA; en particular la dosis de 400 mg en aquellos con mutaciones del exón 9 de KIT logra respuestas del 48% frente al 80% de los que tienen mutaciones en el exón 11, además de menor supervivencia. Sin embargo, hay informes sobre mejores tasas de respuesta en los pacientes con mutaciones en el exón 9 tratados con imatinib en dosis de 800 mg en lugar de 400 mg (67% frente a 17%), aun cuando la supervivencia no se vea afectada. Deben identificarse mutaciones específicas asociadas con distinta sensibilidad al imatinib.

Los principales mecanismos de resistencia secundaria pueden dividirse en dos grupos: el primero está relacionado con anomalías en los receptores de KIT o PDGFRA, u

otras alteraciones diferentes; las primeras comprenden la amplificación genética de KIT, su pérdida de expresión y mutaciones adquiridas que interfieren con la unión del imatinib. El segundo grupo de mecanismos se vincula con cambios histológicos, disminución de la biodisponibilidad de imatinib y alteraciones cromosómicas.

Muchos casos de GIST muestran una progresión clonal de la enfermedad con nódulos que contienen diversas mutaciones de KIT y PDGFRA, que derivan en una heterogeneidad de resistencias intralesionales e interlesionales; de allí la dificultad de que la monoterapia pueda controlar la biología de estos tumores.

En los últimos años se han descubierto nuevos blancos moleculares en los GIST: moléculas de la señalización de KIT/PDGFRA, como PI3K, AKT, mTOR, BRAF y vías independientes de KIT, como IGF-1R. Los autores describieron previamente una sobreexpresión de IGF-1R en los GIST no mutados, que podría representar una vía etiológica alternativa y ser un nuevo blanco terapéutico. Más aún, la acumulación secuencial de eventos genéticos distintos de las mutaciones de KIT o PDGFRA, podría relacionarse con la aparición y progresión de GIST, y podrían constituir nuevos blancos moleculares. La aberración genética más frecuente en los GIST es la pérdida del cromosoma 14, 22 o ambos, independientemente del genotipo tumoral, que podría derivar en la inactivación o haploinsuficiencia de los genes supresores de tumores.

También deben considerarse los aspectos clínicos. Actualmente, los pacientes con GIST tienen una enfermedad estable y prolongada bajo tratamiento; aquellos que no presentan progresión luego de largo tiempo, podrían ser candidatos a cirugía u otras terapias locales. De hecho, la cirugía en pacientes con enfermedad metastásica es uno de los aspectos más importantes del tratamiento. Deben evaluarse otros abordajes terapéuticos ante el fracaso de las terapias convencionales.

### Tratamientos con combinaciones de drogas

Si bien ningún tratamiento combinado está aún aprobado para los GIST, es cada vez mayor el interés por ellos, así como por la actividad antitumoral sinérgica y los perfiles de toxicidad de las distintas asociaciones de drogas biológicas. Se investigaron tres combinaciones potenciales: 1) una combinación de inhibidores de KIT y PDGFRA; distintas drogas dirigidas al mismo blanco pueden inhibir las formas alternativas y generar efectos aditivos; 2) una combinación de inhibidores de la vía de señalización de KIT y PDGFRA; con lo que se podría actuar sobre diferentes moléculas de la misma vía; 3) una combinación de ITQ con inhibidores de moléculas de otras vías; la actividad lograda podría ser sinérgica al inhibir, por ejemplo, la angiogénesis y la proliferación.

### Combinación de inhibidores de KIT y PDGFRA

Actualmente están disponibles y bajo investigación nilotinib, sorafenib y PKC412, inhibidores potenciales de KIT y PDGFRA. PKC412 es un inhibidor múltiple que actúa, entre otros, contra los isotipos de la proteína quinasa C, KIT, PDGFRA, VEGFR2 y FLT3. Un estudio preclínico halló que el efecto *in vitro* de la combinación de nilotinib, sorafenib y PKC412 sobre mutaciones de V561D-PDGFRA y D842V-PDGFRA, tendría una actividad antiproliferación cooperativa debido a las acciones sinérgicas sobre los diversos blancos terapéuticos. El nilotinib logró concentraciones intracelulares 7 a 10 veces mayores que el imatinib. Estos hechos compensarían la menor afinidad del imatinib con las TQ, secundaria a nuevas mutaciones, y evitarían el problema del aumento de los transportadores que extraen la droga de las células. En los estudios clínicos, la combinación de nilotinib e imatinib ha demostrado ser activa en pacientes con GIST

resistentes. Un estudio de fase I con 30 pacientes sugirió que el nilotinib, solo o combinado con imatinib, tenía actividad en pacientes con GIST resistente a ITQ previos, con una tolerabilidad aceptable; logró mantener la enfermedad estable en 15/18 sujetos. Un nuevo análisis de ese estudio halló que la SLP con la terapia combinada fue de 203 días y la duración del control de la enfermedad, de 259 días; en tanto que con nilotinib solo, esas cifras fueron 168 y 158 días, respectivamente.

### Combinación de inhibidores de la vía de señalización de KIT y PDGFRA

La inhibición de las moléculas de la vía de KIT, como AKT y mTOR podría resolver la resistencia al imatinib dependiente de KIT. Con base en el hallazgo de un estudio *in vitro* en el que líneas celulares de GIST resistentes fueron sensibles a la combinación de sirolimus e imatinib, se hicieron trabajos clínicos con everolimus e imatinib en pacientes con GIST resistentes a imatinib o a imatinib/sunitinib. Los resultados señalaron SLP a los 4 meses en el 17% de los tratados antes con imatinib y en el 37.1% de los que recibieron imatinib y otros agentes.

La combinación de sirolimus e imatinib o PKC412 en 3 pacientes con la mutación del exón 18 PDGFRA-D842V, demostró actividad antitumoral. Dos presentaron respuesta según los criterios de Choi a los 6 y 3 meses; uno fue operado por enfermedad peritoneal residual a los 13 meses, y el otro presentó progresión tumoral a los 6 meses. El agregado de perifosina, un inhibidor de AKT, a imatinib en 40 pacientes con GIST resistente a imatinib mostró una actividad mínima, pero en 4/5 (80%) con GIST nativo presentaron respuesta parcial, en tanto que 3 sujetos estabilizaron su enfermedad.

### Combinación de ITQ con inhibidores de otras vías moleculares

Un estudio preclínico evaluó la actividad de IPI-504, un potente inhibidor de HSP90, en 43 xenotrasplantes de GIST sensibles a imatinib, solo o combinado con imatinib: la combinación logró una reducción del volumen tumoral del 58% y una supresión notable de KIT total. Lamentablemente, en un estudio de fase II, IPI-504 generó toxicidad grave por lo que el trabajo fue interrumpido prematuramente. Actualmente está en marcha un estudio de fase III con imatinib, combinado con bevacizumab o sin éste, en pacientes no tratados, con GIST metastásico o intratable. Hace poco se halló una sobreexpresión de IGF-1R en los GIST, especialmente los nativos, y se logró una fuerte respuesta citotóxica con la combinación de NVP-AEW541, un inhibidor de IGF-1R, e imatinib.

Se necesitan más estudios referidos a los tratamientos combinados de los GIST y para descubrir nuevos blancos terapéuticos.

### El papel de la cirugía en el tratamiento médico de GIST metastásicos

La cirugía sigue siendo el tratamiento de base para los GIST. Su papel ha cambiado en los últimos años a raíz del uso de los ITQ. El escenario más estudiado para la integración de la cirugía en el tratamiento es la enfermedad localmente avanzada inicialmente inoperable, que responde a imatinib, con lo que se logran tasas de resección quirúrgica altas.

Los pacientes con GIST con metástasis tienen diferentes manifestaciones: progresión limitada o generalizada, enfermedad estable de larga data, enfermedad que responde al tratamiento, enfermedad completamente resecable o irresecable. Según la información disponible, los resultados quirúrgicos se relacionan con la respuesta de la enfermedad y su extensión al momento de la cirugía.

### La cirugía en pacientes con enfermedad metastásica progresiva

Se ha señalado que la SLP en pacientes con GIST con progresión limitada pero enfermedad completamente resecable es de 7.7 meses, y de 2.9 en aquellos con progresión generalizada. Tanto la SLP como la SG son mayores en los primeros que en los segundos ( $p < 0.0001$ ). Estos resultados, junto con los de otros trabajos, indicarían que el tratamiento quirúrgico no está indicado en aquellos sujetos con enfermedad progresiva generalizada, salvo con fines paliativos, y en casos de progresión limitada, sólo si puede realizarse la exéresis de todas las localizaciones tumorales.

Si bien no hay estudios acerca del beneficio de la cirugía "citorreductora" en casos de imposibilidad de reseccionar todos los sitios comprometidos, los autores la consideran una conducta adecuada, con el mantenimiento de los ITQ en los pacientes que responden a ellos.

### La cirugía en pacientes con enfermedad metastásica que responde al tratamiento

Diversos trabajos señalan una SLP a los 12 meses de la cirugía del 80% al 96%, y a los 24 meses, del 69%, con una supervivencia específica para la enfermedad del 100%. Este enfoque es más aceptado desde la práctica, dado que los pacientes que inicialmente responden a imatinib suelen presentar resistencia secundaria, lo que parece confirmarse en un estudio de fase III de EORTC, que evalúa el papel de la cirugía en la enfermedad residual.

El beneficio de la cirugía "citorreductora" no ha sido profundamente investigado. Sólo hay dos informes de casos con enfermedad metastásica estable, un paciente fue operado por sangrado leve del tumor primario, y el otro por toxicidad crónica al sunitinib; ambos obtuvieron beneficios en términos de supervivencia ya que continuaban vivos a los 32 y 29 meses, bajo tratamiento con nilotinib.

La cirugía debiera integrarse al tratamiento médico en casos determinados, como la falta de progresión generalizada; progresión limitada y enfermedad que responde si es posible la extirpación de todas las localizaciones tumorales (cirugía radical); progresión limitada de enfermedad no completamente resecable, si está confirmada la resistencia secundaria focal (cirugía citorreductora), si no hay tratamiento alternativo disponible y no se puede incluir al paciente en estudios clínicos, o para posibilitar estabilidad bajo tratamiento con ITQ para la enfermedad residual, para retrasar la aparición de síntomas o evitar emergencias; respuesta adecuada al tratamiento médico con la posibilidad de extirpar todos los focos tumorales, o para permitir la estabilidad durante la terapia con ITQ o para retrasar la aparición de síntomas o evitar emergencias; ante toxicidad crónica o intolerancia a la terapia médica; o en ausencia de contraindicaciones médicas o quirúrgicas.

### Perspectivas de la investigación

La resistencia a los ITQ es un problema que podría ser superado con tratamientos nuevos y combinados. Las investigaciones en este sentido requieren la adquisición de conocimientos más precisos sobre los aspectos biológico y molecular de la enfermedad, la aparición de modelos en animales con mutaciones específicas, conocer los perfiles de expresión genética para la detección de nuevos blancos terapéuticos, o la elaboración de marcadores de *in vivo* de KIT para evaluar su estado de mutación e identificar a quienes podrían beneficiarse con el tratamiento médico.

### Conclusiones

El tratamiento de los GIST es cada vez más complejo y sofisticado, con los ITQ como los principales agentes en los casos de GIST metastásico o irresecable, pero se necesitan

nuevas alternativas. Se están estudiando nuevas terapias combinadas; la ablación por radiofrecuencia u otros procedimientos ablativos o la cirugía son opciones que pueden discutirse para casos seleccionados. En la práctica, la integración de distintos procedimientos terapéuticos debe valorarse en forma multidisciplinaria.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/114018](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/114018)

## 9 - Resultados a Largo Plazo de un Estudio Aleatorizado de Cirugía con Quimioterapia Preoperatoria o sin ella en el Cáncer de Esófago

Allum W, Stenning S, Langley R y colaboradores

Royal Marsden NHS, Londres, Reino Unido; Medical Research Council Clinical Trials, Londres, Reino Unido; Sussex University Hospital, Sussex, Reino Unido

[Long-Term Results of a Randomized Trial of Surgery With or Without Preoperative Chemotherapy in Esophageal Cancer]

Journal of Clinical Oncology 27:5062-5067, 2009

*El empleo de quimioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de esófago resecable aún resulta controvertido. El OEO2 es un trabajo aleatorizado, prospectivo y multicéntrico diseñado para responder este interrogante. Tras una mediana de seguimiento de seis años, se concluyó que la quimioterapia prequirúrgica mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer esofágico ya que reduce el estadio y mejora la calidad de los márgenes de resección.*

En estudios en pocos pacientes se ha observado que la quimioterapia preoperatoria (QP) brinda buenos resultados en el tratamiento del cáncer de esófago. Con el objeto de evaluar si el efecto hallado era real o atribuible a la selección de los pacientes, se diseñó el OEO2, un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado sobre la utilidad de la QP, cuyo objetivo fue convalidar los resultados de los trabajos realizados en grupos de casos reducidos. En un trabajo previo realizado sobre 440 pacientes por un grupo estadounidense, el RTOG 8611, no se hallaron diferencias significativas entre los sujetos operados con QP o sin ella. Sin embargo, dos metanálisis de reciente publicación que incluyeron 1 724 y 2 102 pacientes, respectivamente, confirmaron la utilidad de la QP. El objetivo del trabajo actual fue publicar los resultados del OEO2 tras una mediana de seguimiento de 6 años.

### Pacientes y métodos

Se reclutaron 802 pacientes con cáncer de esófago en todas sus variedades histológicas, confirmado mediante biopsia, que fueran candidatos a cirugía curativa. Únicamente fueron incluidos los tumores del tercio superior, medio e inferior del esófago torácico y del cardias. Se excluyeron los tumores del esófago cervical. La mediana del seguimiento fue de 6 años. En forma aleatoria, se separaron a los pacientes en dos grupos de 400 personas aproximadamente cada uno. El primer grupo fue tratado sólo con cirugía (SC) y el otro, con QP con 2 ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo e intervenidos entre 3 y 5 semanas después de haber recibido las drogas antineoplásicas. El procedimiento quirúrgico fue decidido por el cirujano actuante sobre las bases de su práctica habitual y la

localización del tumor. Debido a que cuando se inició el estudio no existían certezas acerca del papel de la radioterapia, algunos pacientes irradiados ingresaron en forma aleatoria en ambos grupos.

El resultado principal fue el tiempo de supervivencia. En forma secundaria se consideraron el intervalo libre de enfermedad, la disfagia y el estado de actividad diaria. Los pacientes fueron evaluados al inicio del tratamiento y una vez finalizado éste, cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses hasta el fallecimiento.

Se calculó la supervivencia desde el momento de la asignación a cada grupo terapéutico y el intervalo libre de enfermedad a partir del sexto mes desde el mismo instante. La supervivencia se presentó mediante curvas de Kaplan-Meier y se compararon los tratamientos con la prueba de Mantel-Haenszel. La permanencia en el tratamiento se evaluó con la prueba chi cuadrado.

## Resultados

Durante el período de estudio fallecieron 655 individuos, 320 en el grupo de QP y el resto en el grupo SC. Al momento del análisis, 5 años después de la asignación de grupos, se hallaban con vida 206 pacientes, luego ocurrieron 59 muertes, 19 en el grupo SC y 40 en el grupo QP, de las cuales 39 se debieron a cáncer de esófago y 6 por otras neoplasias. De los 30 fallecimientos producidos tras los 5 años, 11 fueron en el grupo SC, de los cuales 4 se debieron a cáncer esofágico, y 19 en el grupo QP, 13 de los cuales fueron por cáncer de esófago.

El grupo QP presentó un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia global significativamente superior al grupo SC. Para el grupo QP la supervivencia global fue del 23%, mientras que fue del 17% en el grupo SC. Esta diferencia, estadísticamente significativa, es independiente de la histología del tumor ya que se observó tanto en los portadores de carcinomas escamosos como de adenocarcinomas. La ventaja del empleo de QP es independiente del subtipo histológico.

El intervalo libre de enfermedad finalizó con la recidiva local en el 26.4% del grupo SC, mientras que en el grupo QP se produjo en el 14.3%. La supervivencia a tres años fue considerada en forma global incluyendo pacientes de ambos grupos; en los pacientes a los que se les realizó una resección completa con márgenes libres o R0 la supervivencia fue del 42.4%, 18% en los pacientes con márgenes microscópicamente positivos o R1, mientras que en los pacientes con residuos macroscópicos o R2 fue del 8.6%.

## Discusión

Los autores afirman que existe una ventaja en la supervivencia en los pacientes del grupo QP frente a los del grupo SC, ya sea en la variedad escamosa como en el adenocarcinoma. Estos datos son compatibles con los de un metanálisis reciente y con los de otros trabajos en los cuales también se afirma que la QP mejora la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.

Mientras que en el trabajo RTOG 6811 los pacientes eran sometidos a 12 semanas de quimioterapia, en el presente estudio se emplearon 6 semanas de tratamiento al cabo de las cuales el paciente era operado, con lo cual la demora de tratamiento en el individuo refractario a la quimioterapia era menor. En opinión de los autores, 12 semanas permitirían la diseminación de la enfermedad. Al analizar el subgrupo de sujetos que respondieron a la quimioterapia en el trabajo RTOG 8611, se señala que la ventaja en la supervivencia fue consecuencia de la identificación de un grupo de pacientes con mejor pronóstico más que el efecto de la quimioterapia por sí misma. En cambio, puntualizan que en la presente investigación, el hecho de haber analizado una muestra

mayor permitió detectar diferencias en la supervivencia global.

Se ha publicado que la tomografía por emisión de positrones con  $^{18}\text{F}$ -desoxiglucosa (PET-FDG) puede identificar aquellos casos capaces de responder a la quimioterapia. Otros autores observaron en los pacientes con tumores sensibles a los antineoplásicos que la captación de FDG disminuye tras el primer ciclo de tratamiento. Asimismo, se informó que los enfermos sin respuesta a la quimioterapia experimentan una supervivencia mayor si la cirugía es precoz, ya que la quimioterapia adicional no sólo es ineficaz sino que también permite el desarrollo subrepticio de la enfermedad.

Ambos trabajos aleatorizados demostraron que, si no es posible hacerle una resección completa al paciente, su supervivencia global empeora. Actualmente no se realiza una cirugía paliativa que deje residuo macroscópico en un sujeto con una mediana de supervivencia de 9 meses ya que la intervención empeora la calidad de vida, inclusive en pacientes con enfermedad residual microscópica. La estadificación preoperatoria debería identificar aquellos casos con riesgo de no poder lograrse una resección radical y de persistir con enfermedad residual. Los métodos tradicionales de diagnóstico por imágenes aún no pueden precisar con exactitud el factor T, si bien están surgiendo resultados promisorios con la resonancia magnética.

El efecto de la QP influenciaría la extensión de la resección, lo cual sería responsable del beneficio en la supervivencia. Esto concuerda con el hecho de que entre los pacientes del grupo SC hubo más casos de tumores irreseccables o de resecciones incompletas. Sin embargo, los sitios de recurrencia fueron similares en ambos grupos. La ventaja de la QP ya aparece a los 6 meses y permanece a lo largo de todo el seguimiento. En apariencia, la quimioterapia neoadyuvante mejoraría las posibilidades de curación al reducir la extensión tumoral.

## Conclusiones

Los autores afirman que, sobre la base de los hallazgos del OEO2, la QP debe ser considerada como parte del tratamiento estándar del cáncer de esófago, así como la quimiorradioterapia prequirúrgica. Esta última modalidad fue investigada por otros grupos y se comprobó que ofrece una supervivencia global a 5 años mayor que con la QP, a pesar de que aumenta la morbilidad y mortalidad operatorias.

Asimismo, los autores consideran que el índice de supervivencia a 5 años del 40% es aún muy bajo. Al momento de editar el trabajo se encontraba en realización el estudio OEO5 que compara la quimioterapia del OEO2 con un esquema que incluye epirrubicina, cisplatino y capecitabina.

Finalmente, aseguran que la selección de los pacientes quirúrgicos es muy importante y que debe evaluarse la posibilidad de realizar una resección completa con márgenes libres de enfermedad en el marco de la comorbilidad individual. Además, señalan que la terapia debería realizarse en centros donde la morbilidad y la mortalidad asociadas con el tratamiento resulten mínimas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112665](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112665)

## Novedades seleccionadas

### 10 - Debaten la Utilidad de la Radioterapia Holocraneal en Pacientes con Melanoma

Cranmer L, Jeter J, Stea B y colaboradores

**Lancet Oncology** 11(1):13-14, Ene 2010

En el contexto de los conocimientos actuales, se requieren nuevos estudios para optimizar el tratamiento de las metástasis cerebrales en los pacientes con melanoma.

En una publicación de 2009 se verificaron los efectos neurocognitivos de la radioterapia holocraneal adyuvante en los enfermos con metástasis cerebrales que habían sido operados previamente mediante radiocirugía estereotáctica. Mientras que el 55% de los participantes presentaban cáncer de pulmón de células no pequeñas, sólo el 12% tenían antecedentes de melanoma. Entre las principales referencias bibliográficas del estudio se destaca un análisis retrospectivo de 189 individuos con metástasis cerebrales tratadas con radiocirugía estereotáctica; si bien el 54% de esos enfermos tenían diagnóstico de melanoma, sólo en 16 casos se había empleado la radioterapia holocraneal, una proporción demasiado pequeña para estimar los efectos de este tratamiento sobre la supervivencia o la recidiva.

Los autores recuerdan que no se dispone de datos científicos obtenidos de estudios prospectivos acerca de esta modalidad de radioterapia adyuvante en los pacientes con melanoma. Asimismo, la interpretación de las numerosas casuísticas retrospectivas resulta difícil, debido a la heterogeneidad de los grupos de estudio. No obstante, en un análisis retrospectivo publicado en 1996, se describió que la metastasectomía sucedida de radioterapia holocraneal (n = 22) se asoció con un mejor pronóstico en comparación con la terapia quirúrgica aislada (n = 12), ya que las respectivas medianas de supervivencia global se estimaron en 18 meses y 6 meses (p = 0.002). Pese al reducido tamaño de la muestra, la terapia combinada se correlacionó con un menor riesgo de recidiva de las lesiones intracraneales.

Como muchos pacientes con melanoma y metástasis cerebrales presentan, además, signos de enfermedad activa en áreas extracraneales, podrían no considerarse parte de este grupo de mejor pronóstico. No se ha demostrado que ningún tratamiento optimice la supervivencia global de las formas metastásicas de melanoma en estudios aleatorizados. De hecho, la presencia de metástasis cerebrales se considera en general un criterio de exclusión para la participación en estudios clínicos relacionados con esta enfermedad. Por consiguiente, para este grupo de individuos se dispone en general de escasas alternativas terapéuticas. Asimismo, se los considera enfermos de mal pronóstico cuando no resulta posible ofrecer un control a largo plazo de las lesiones intracraneales.

Los expertos aseguran que los tratamientos propuestos para el melanoma deben contemplar tanto el componente intracraneal como las lesiones extracraneales vinculadas a esta neoplasia. El mejor control de las lesiones del sistema nervioso central podría permitir el enfoque del tratamiento del compromiso extracraneal y la inclusión de estos enfermos en los estudios clínicos. La posibilidad de lograr ese mejor control de las metástasis cerebrales favorecería la implementación de la radioterapia holocraneal adyuvante en los sujetos con melanoma, cuando se comparan sus beneficios con los leves efectos adversos neurocognitivos. Los datos científicos reunidos a partir de todos los estudios disponibles no permiten excluir tales beneficios. Dado que no se cuenta con normativas definitivas acerca de la aplicación de esta modalidad de tratamiento, los autores concluyen

haciendo énfasis en la necesidad de la realización de nuevos estudios con la participación de pacientes con melanoma, para optimizar el enfoque de las metástasis cerebrales en este grupo poblacional.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/114012](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/114012)

### 11 - Pemetrexed en la Terapia de Mantenimiento en el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas No Escamoso

Ciuleanu T, Brodowicz T, Bellani C y colaboradores

**Lancet** 374(9699):1432-1440, Oct 2009

En la actualidad se registran más de un millón de muertes anuales en el mundo por cáncer de pulmón (CP) y el 87% corresponden al CP de células no pequeñas (CPCNP). Al momento del diagnóstico, alrededor del 40% de los pacientes se encuentra en estadio IIIB, con derrame pleural maligno, o estadio IV. El abordaje tradicional de primera línea para el CP es la quimioterapia (QT) basada en platino, que logra mejorías modestas en la supervivencia global, pero la reducción tumoral en menos del 40% de los casos. Dos estudios aleatorizados de fase III señalaron que el agregado de cetuximab y bevacizumab (anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico y del factor de crecimiento del endotelio vascular, respectivamente) mejora la supervivencia en ciertos pacientes, pero el beneficio de estos agentes no se demostró para la terapia de mantenimiento.

Actualmente, en el CPCNP en estadios IIIB y IV se recomiendan 4 a 6 ciclos de QT, aunque la respuesta suele aparecer en los ciclos tercero y cuarto, y muchos pacientes no toleran terapias a largo plazo. Por consiguiente, se sugiere esperar hasta la progresión de la enfermedad para administrar QT de segunda o tercera línea. En general, señalan los autores, los pacientes que reciben la segunda línea (< 50%) de tratamiento obtienen mejor pronóstico.

Se ha demostrado que la QT luego de la monoterapia con docetaxel y gemcitabina mejora la supervivencia libre de progresión (SLP), pero la toxicidad suele limitar su uso, en tanto que no se demostraron beneficios con el mantenimiento con carboxi aminoimidazol, vinorelbina, gefitinib o erlotinib. Un metanálisis señaló que la QT de tercera generación con más de 3 o 4 ciclos logra mejorar la SLP, pero no la global (SG).

El pemetrexed es un antineoplásico antifolato (interrumpe los procesos metabólicos dependientes del folato), cuyo uso está aprobado en combinación con cisplatino como primera línea de tratamiento en el mesotelioma pleural maligno, como monoterapia de segunda línea en el CPCNP no escamoso y en combinación con cisplatino como primera línea de tratamiento para el CPCNP no escamoso avanzado.

Los autores de este estudio analizaron los resultados de la terapia de mantenimiento con pemetrexed en casos de CPCNP en estadios IIIB y IV. Se comparó la SLP con el tratamiento con pemetrexed y las mejores terapias de sostén, frente a placebo y las mejores terapias de sostén, en



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

pacientes sin progresión luego de 4 ciclos de QT basada en platino.

El diseño del estudio fue multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes fueron incluidos entre los 21 y 42 días de concluido el último ciclo de la terapia de inducción (día 1). Los criterios de inclusión fueron edad de 18 años o más, expectativa de vida de al menos 12 semanas, puntaje de 0 o 1 en la escala de *performance status* del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), diagnóstico histológico o citológico de estadio IIB (derrame pleural, ganglios linfáticos supraclaviculares positivos o ambos) o IV de CPCNP antes de la inducción y función orgánica adecuada. Los pacientes no debían haber presentado progresión cuando recibían alguno de los siguientes esquemas: gemcitabina-carboplatino, gemcitabina-cisplatino, paclitaxel-carboplatino, paclitaxel-cisplatino, docetaxel-carboplatino o docetaxel-cisplatino. La radioterapia previa se había completado 4 semanas o más antes de la inclusión en el estudio.

Los criterios de exclusión comprendieron una neoplasia distinta del CPCNP, contraindicaciones de recibir corticosteroides, ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>, cardiopatía no controlada, colecciones líquidas no controladas, metástasis cerebrales progresivas y embarazo y lactancia.

Los participantes fueron asignados a recibir pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa) o placebo (cloruro de sodio al 0.9%) en el día 1. Ambos grupos recibieron el mejor tratamiento de sostén en los ciclos de 21 días.

El tratamiento se mantuvo hasta la aparición de progresión; en casos de necesidad, se usaron dosis menores y se interrumpió en los sujetos que no pudieron recibir el fármaco durante 42 días o que presentaron toxicidad con indicación de una tercera reducción de dosis. Otros motivos de interrupción del tratamiento fueron la necesidad de otro agente terapéutico, la decisión del paciente o del médico y la falta de adhesión.

La histología del CPCNP se clasificó en cuatro grupos a los fines estadísticos: adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma escamoso y otros CPCNP no especificados.

Dentro de las 4 semanas de inicio se valoraron los tumores mediante tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear, y la respuesta se evaluó cada 2 ciclos con la *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*. La SLP se calculó a partir del día de la aleatorización hasta la aparición del primer dato objetivo de progresión o la muerte por cualquier causa. Los criterios secundarios de valoración comprendieron la SG, la tasa de respuesta tumoral objetiva, la seguridad y los resultados referidos por el paciente. La SG se calculó a partir de la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. La respuesta tumoral se evaluó desde la aleatorización y representó una reducción adicional a la lograda con la inducción (completa, parcial o enfermedad estable). La evaluación de respuesta por imágenes se efectuó cada 2 ciclos. La toxicidad se investigó antes de cada ciclo.

El estudio se diseñó para evaluar la superioridad de pemetrexed respecto de placebo en la SLP.

Entre marzo de 2005 y julio de 2007 fueron aleatorizados 663 pacientes. La mayoría era de raza blanca. Tres quintos de los pacientes tenían un *performance status* del ECOG de 1. Un tercio tenía  $\geq 65$  años. Tres cuartos presentaban histología no escamosa.

En el grupo de pemetrexed, 434 (98%) sujetos recibieron al menos un ciclo de tratamiento, al igual que 222 (100%) en el grupo placebo. La mediana de ciclos de mantenimiento administrados fue de 5 (entre 1 y 55) con pemetrexed y de 3.5 (entre 1 y 46) con placebo; 213 (48%) con pemetrexed y

61 (27%) con placebo recibieron 6 o más ciclos; 103 (23%) y 19 (9%), respectivamente, fueron tratados con 10 ciclos o más. La dosis media semanal de pemetrexed fue de 159.6 mg/m<sup>2</sup>.

La suspensión del tratamiento por efectos tóxicos fue mayor con pemetrexed (21 pacientes [5%]) que con placebo (3 pacientes [1%]). Sólo 22 (5%) y 2 (1%) pacientes requirieron reducciones de las dosis, respectivamente.

La mediana de seguimiento para la SLP y la SG desde la aleatorización fue de 11.2 meses (entre 6.1 y 19.4; de 12 meses [6.4-19.7] con pemetrexed y de 10.1 [5.5-18.5] con placebo). La máxima supervivencia fue de 41.5 meses en el grupo de pemetrexed (37.8 con placebo). La media de la SLP fue significativamente mayor con pemetrexed (4.3 meses; intervalo de confianza del 95% [IC]: 4.1-4.7) que con placebo (2.6 meses; 1.7-2.8; *hazard ratio* [HR]: 0.50; IC: 0.42-0.61;  $p < 0.0001$ ). La media de SG también mejoró significativamente con el tratamiento activo, con 13.4 meses (IC: 11.9-15.9) frente a 10.6 meses (8.712) con placebo (HR: 0.79; 0.65-0.95,  $p = 0.012$ ).

Las tasas de respuesta fueron significativamente más altas con pemetrexed (6.8% [n = 30] frente a 1.8% [n = 4] con placebo;  $p = 0.005$ ). Una revisión independiente de las imágenes confirmó estos resultados. Las tasas de control de la enfermedad también fueron mayores con pemetrexed (51.7% [n = 228] frente a 33.3% [n = 74];  $p < 0.0001$ ), incluso en la revisión independiente. La mediana de la SLP calculada desde el inicio de la inducción fue de 7.7 meses (IC: 7.2-8.2) con pemetrexed y de 5.9 meses (IC: 5.3-6.1) con placebo; y la de la SG, de 16.5 (15.1-19.1) y de 13.9 meses (12.2-15.4), respectivamente. Las mejoras en la SLP y la SG se registraron principalmente en los pacientes con histología no escamosa. En ellos, las mejoras, tanto en la SLP como en la SG, fueron mayores con pemetrexed en el adenocarcinoma y en otros CPCNP. Se observó una interacción significativa entre el tratamiento por histología tumoral y la SLP ( $p = 0.036$ ) y la SG ( $p = 0.033$ ).

Se produjeron 22 (3%) muertes durante el estudio o dentro de los 30 días de la última dosis: 12 (3%) en el grupo de pemetrexed y 10 (5%) en el grupo placebo, ninguna relacionada con el tratamiento. Las tasas generales de toxicidades de grado 3 o 4 fueron notablemente más altas con pemetrexed (16% [n = 70] frente a 4% [n = 9] con placebo;  $p < 0.0001$ ), e incluyeron fatiga ( $p = 0.001$ ) y neutropenia ( $n = 0.006$ ). Entre los sujetos tratados con pemetrexed, 3 (< 1%) presentaron neutropenia febril y 3 (< 1%) tuvieron neuropatía sensorial de grado 3 o 4. Si bien se verificaron algunos aumentos de toxicidad con las mayores exposiciones a pemetrexed, no se observaron diferencias significativas entre los sujetos que recibieron más o menos de 6 ciclos.

La frecuencia de requerimientos de transfusiones y factores estimulantes de colonias fueron mayores en el grupo de pemetrexed; 42 pacientes recibieron transfusiones (10%), y 26 (6%) factor estimulante de eritropoyesis ( $p = 0.003$  y  $p = 0.017$ , respectivamente, en relación con placebo). Hubo 19 internaciones en el grupo de pemetrexed (4%) y ninguna en el grupo placebo. La evaluación sintomática completa se efectuó en el 87% de los pacientes del primer grupo y en el 81.3% de aquellos del segundo. En los pacientes que interrumpieron el tratamiento (343 del grupo de pemetrexed y 191 del grupo placebo), la evaluación sintomática se efectuó en el 48.1% (n = 165) y el 54.5% (n = 104), respectivamente. El empeoramiento de los síntomas se retrasó con pemetrexed en términos de dolor y hemoptisis ( $p = 0.041$  y  $p = 0.038$ , respectivamente).

Doscientos veintisiete de los participantes (51%) asignados a pemetrexed y 149 (67%) de los que recibieron

placebo, que suspendieron el tratamiento del estudio, recibieron terapias posteriores. La droga más usada fue docetaxel.

Este estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo demostró una mejora significativa en la SLP con el uso de pemetrexed como mantenimiento luego de la terapia de inducción en pacientes con CPCNP avanzado, y logró reducir en 50% el riesgo de progresión o de muerte. Se observó un descenso del 21% en el riesgo de mortalidad, y las exposiciones a largo plazo fueron bien toleradas. Los beneficios se verificaron principalmente en los casos de CPCNP no escamoso. Este comportamiento diferente de pemetrexed en función de la histología ya fue señalado en otros 3 estudios; según los autores, la explicación posible sería la diferencia en la expresión de la timidilato sintasa, que correlaciona *in vitro* con la sensibilidad al fármaco. Por otro lado, los trabajos que evaluaron gemcitabina, docetaxel y erlotinib también hallaron mejoras en la SLP al usarse luego del tratamiento de inducción, aunque no en la SG.

En este estudio, las tasas de tratamiento posinterrupción en ambos grupos resultaron coincidentes con las de otros trabajos con pacientes con CPCNP avanzado. Los pacientes tratados con pemetrexed para mantenimiento, inmediatamente luego de la inducción, experimentaron un beneficio sustancial en términos de supervivencia, respecto de los que recibieron placebo. Una demora en el inicio del mantenimiento parece afectarla negativamente.

Este estudio no incluyó personas que hubiesen recibido tratamientos de inducción con pemetrexed, que ha sido aprobado recientemente para su uso como mantenimiento en casos de CPCNP no escamoso, que no hubieran progresado luego de la inducción. No pueden derivarse conclusiones de su eficacia y seguridad luego de la inducción con pemetrexed. Se ha iniciado un estudio de fase III, a doble ciego y controlado con placebo, en este sentido.

Los autores concluyen que el tratamiento de mantenimiento con pemetrexed en el CPCNP no escamoso fue bien tolerado y mejoró la SLP y la SG en comparación con placebo, por lo que constituye una nueva alternativa para los pacientes con CPCNP no escamoso, sin progresión luego de la inducción inicial.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115982](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115982)

## 12 - La Selección Adecuada de la Quimioterapia de Primera Línea Mejora los Resultados de la Cirugía Oncológica

Tejpar S, Van Cutsem E, Adam R

**Lancet Oncology** 11(1):4-5, Ene 2010

Los objetivos terapéuticos de la quimioterapia sistémica varían en los pacientes con metástasis resecables de cáncer colorrectal respecto de aquellos con metástasis irresecables. En el primer caso se busca alcanzar una supervivencia libre de progresión (SLP) y una supervivencia global (SG) más prolongada que la lograda sólo con el tratamiento quirúrgico; en el segundo, se busca la reducción tumoral para posibilitar la resecabilidad, además de prolongar la SLP y SG.

En este artículo, los autores comentan un trabajo publicado en *The Lancet Oncology* en el que se informó la eficacia de cetuximab en combinación con quimioterapia en los

pacientes con metástasis hepáticas irresecables de cáncer colorrectal.

Algunos estudios previos señalaron que la supervivencia a 10 años de los pacientes con tumores inicialmente resecables es similar a la de aquellos con resecabilidad secundaria al tratamiento sistémico (30% frente a 23%). Lograr este objetivo implica el uso de terapias sistémicas intensas y eficaces, dado que cuanto mayor es la respuesta inicial, mayor es la probabilidad de lograr la resecabilidad. Por otro lado, la SG y la SLP son mayores en los casos en que la resecabilidad se obtiene con la primera línea de tratamiento. También se destaca que la terapia sistémica debe ser evaluada con cuidado y actuar rápidamente para evitar riesgos potenciales, como la desaparición de las lesiones o la aparición de hepatotoxicidad.

En el estudio aleatorizado de fase II *Cetuximab in Neoadjuvant Treatment of Non-Resectable Colorectal Liver Metastases* (CELIM) se analizaron las tasas de respuesta y de resección en pacientes con enfermedad hepática inicialmente irresecable tratada con una combinación del esquema citotóxico tradicional con cetuximab. La resecabilidad se evaluó a nivel local en cada centro y con un equipo central multidisciplinario y experto conformado por radiólogos y cirujanos. El 32% de los tumores categorizados como irresecables por el equipo local fueron considerados resecables por el equipo central. Además, sólo 27 de 41 casos considerados resecables por el equipo central habían sido intervenidos quirúrgicamente al final del estudio pero, en 8 de ellos, la resección completa (R0) no fue posible. Por el contrario, en los 7 pacientes que fueron operados pese a ser considerados no quirúrgicos por parte del equipo central, la R0 se logró en 4 casos. Esto señala, por un lado, la falta de consenso a la hora de definir la posibilidad de resección o no y, por otro, que la experiencia del cirujano influye significativamente en la cantidad de pacientes operados.

Según los autores, éste es el primer estudio que demostró que la quimioterapia logra elevar a un 60% el 32% inicial de pacientes con enfermedad metastásica limitada al hígado con posibilidades de resección. El estudio también evaluó la relación entre las tasas de respuesta y de resección y halló que el resultado de la quimioterapia (respuesta confirmada) tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la inducción de resecabilidad ( $p = 0.039$ ). En cambio, otras variables –como la cantidad de metástasis, las resecciones previas, el tipo de tratamiento y la irresecabilidad técnica de las metástasis– no resultaron predictivas; sin embargo, cabe señalar que el estudio parece demasiado pequeño para detectar el papel de estas otras variables.

Asimismo, la respuesta en el 70% de los pacientes con tumores con gen *KRAS* tipo nativo resulta muy alentadora. Estos resultados consolidan los hallazgos de los estudios CRYSTAL y OPUS, que señalaron tasas de respuesta del 59% y 61%, respectivamente, en casos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con gen *KRAS* tipo nativo y de más del 70% en aquellos con enfermedad hepática resecable en el CRYSTAL.

Estas perspectivas favorables en relación con el agregado de cetuximab a los esquemas de quimioterapia son el fruto de muchos años de investigación para optimizar la identificación de los mejores candidatos a este tratamiento. La alta proporción de pacientes que respondió, especialmente el 34% en aquellos que se logró la R0, reflejan que esa optimización se ha alcanzado. Por otro lado, la



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

cantidad de resecciones R1 que alcanzaron una tasa de resección total del 46% también se considera un beneficio de esta terapia, ya que diversos estudios recientes señalaron beneficios similares en la supervivencia a largo plazo entre los casos de R0 y R1.

Los autores se preguntan si podrá incrementarse la cantidad de resecciones en pacientes con más de 5 metástasis hepáticas o con lesiones técnicamente complejas. También consideran que sería interesante evaluar los efectos de la quimioterapia sobre la resecabilidad en cada paciente (por ejemplo, cuál es el beneficio en un paciente con una lesión inicialmente adherida a estructuras vasculares frente a otro con enfermedad bilobular multifocal). Es de esperar que se informen tasas más elevadas de resección a medida que surjan equipos quirúrgicos altamente especializados. Los próximos estudios deberán privilegiar el criterio de valoración clínicamente relevante de la SG y comparar los esquemas de quimioterapia que contengan fármacos biológicos como bevacizumab o cetuximab.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114009](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114009)

### 13 - Terapias Moleculares Dirigidas en el Cáncer de la Vía Biliar

*Furuse J*

**Lancet Oncology** 11(1):5-6, Ene 2010

La incidencia de los tumores de la vía biliar no es despreciable; dado que la mayoría de los enfermos requieren un esquema terapéutico eficaz, es necesaria la evaluación de nuevos tratamientos, con la inclusión de las terapias moleculares dirigidas.

La cirugía representa, en la actualidad, el único tratamiento curativo del cáncer de la vía biliar; sin embargo, en muchos pacientes el tumor no es resecable cuando se efectúa el diagnóstico. Por otra parte, es frecuente la aparición de recidivas, incluso en los sujetos que han sido operados.

Si bien se considera la quimioterapia el tratamiento de elección en los pacientes con cáncer de la vía biliar no resecable o recurrente, no se ha definido el esquema terapéutico ideal, debido a la falta de estudios clínicos aleatorizados en gran escala. En un estudio de fase III publicado en 2009 se describieron beneficios en cuanto a la supervivencia con la administración de gemcitabina y cisplatino cuando se comparó esta estrategia con la monoterapia con gemcitabina. Sobre la base de estos resultados y de la eficacia relacionada con el uso de oxaliplatino en algunos estudios de fase II, se señaló que el tratamiento combinado con gemcitabina y un derivado del platino podrían constituir la quimioterapia de elección en estos enfermos. Se presume que el uso de terapias moleculares dirigidas podría asociarse con beneficios en este grupo de pacientes.

En un reciente estudio de fase II, se informó que la combinación de gemcitabina, oxaliplatino y bevacizumab (esquema GEMOX-B) se vinculó con niveles acentuados de actividad antitumoral, con un adecuado perfil de seguridad

en pacientes con formas avanzadas de cáncer de la vía biliar. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de origen recombinante dirigido contra el factor de crecimiento vascular endotelial. En publicaciones previas se lo vinculó con una mayor supervivencia en los enfermos con carcinoma colorrectal y pulmonar. Se cree que su efecto antiangiogénico podría incrementar la eficacia de la quimioterapia.

La administración de GEMOX-B en los pacientes con cáncer de la vía biliar se relacionó con una tasa de respuesta objetiva del 40% y una mediana de supervivencia sin enfermedad y de supervivencia global de 7 meses y 12.7 meses, en orden respectivo. Cabe advertir que el ensayo se caracterizó por un pequeño número de participantes y por la heterogeneidad del grupo de estudio, en el que se incluyeron individuos con colangiocarcinoma, carcinoma de la vesícula biliar y cáncer ampular. La dosis planificada y la mediana de la dosis administrada de oxaliplatino (85 mg/m<sup>2</sup> y 64 mg/m<sup>2</sup>) difirieron de la posología descrita en otro estudio previo similar de fase II, en el cual se indicaron 100 mg/m<sup>2</sup> de este citostático. Por lo tanto, no se ha definido la dosificación óptima de oxaliplatino en el tratamiento del cáncer de la vía biliar.

Mientras que la respuesta antitumoral suele evaluarse por medio de los parámetros del RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), los investigadores determinaron la eficacia del esquema GEMOX-B mediante técnicas de tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa. Dado que los efectos sobre la angiogénesis no se distinguen por la sola reducción de la masa tumoral, esta estrategia podría resultar apropiada para reconocer los resultados de la quimioterapia que incluye agentes moleculares dirigidos.

El cáncer de la vía biliar se considera una neoplasia infrecuente, pero su incidencia no es despreciable y la mayoría de los pacientes requieren una quimioterapia eficaz. El autor concluye haciendo hincapié en la necesidad de investigar nuevos tratamientos, para lo cual puede ser útil la colaboración global.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/114010](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/114010)



# 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	¿Qué parámetros se optimizan en los sujetos con tumores del estroma gastrointestinal que reciben terapia con sunitinib?	A) Una mayor reducción del tamaño tumoral. B) Una mayor probabilidad de respuesta parcial. C) Una mayor probabilidad de respuesta completa y supervivencia libre de progresión más prolongada. D) Todas son correctas.
2	¿Cuál de estas variables es adecuada en los candidatos al inicio inmediato de una terapia de segunda línea tras la quimioterapia inicial en el cáncer de pulmón de células no pequeñas?	A) Los parámetros clínicos. B) Los parámetros histológicos. C) Los parámetros moleculares. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál es el mecanismo de acción del trastuzumab?	A) Es un inhibidor de las tirosina quinasas intracelulares. B) Es un anticuerpo dirigido contra el CD20. C) Es un inhibidor de la formación de microtúbulos. D) Es un antagonista de los receptores del factor de crecimiento epidérmico.
4	¿Qué serotipo de papilomavirus humano (HPV) participaría en los tumores de la lengua que aparecen en las personas jóvenes?	A) El HPV16. B) El HPV18. C) El HPV31. D) Ninguno de ellos.
5	¿Cuál es la función de las claudinas en los tejidos?	A) Se comportan como canales iónicos. B) Actúan como uniones estrechas intercelulares. C) Forman parte del complejo receptor de algunas hormonas. D) Todas son correctas.
6	¿Cuál de los siguientes esquemas de terapia es más favorable en las pacientes con cáncer de mama avanzado?	A) Docetaxel cada tres semanas. B) Docetaxel en forma semanal. C) Paclitaxel en forma semanal. D) Todos son igualmente eficaces en términos de la supervivencia global.
7	¿Cuál de los siguientes factores predice una buena respuesta a la quimioterapia con cetuximab en los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal?	A) La presencia de receptores al factor de crecimiento epidérmico. B) La presencia de mutaciones del gen KRAS. C) La presencia del gen KRAS no mutado. D) La cantidad de metástasis.
8	¿Con que mecanismos se relaciona la resistencia secundaria en los tumores del estroma gastrointestinal que respondieron inicialmente a inhibidores de la tirosina quinasa?	A) Con mutaciones que interfieren en la unión de imatinib a KIT. B) Con la pérdida de expresión de KIT. C) Con reducciones en la biodisponibilidad de imatinib. D) Todas son correctas.
9	Señale la afirmación correcta con respecto a la cirugía de cáncer de esófago.	A) La resección con márgenes libre de enfermedad presenta un mejor índice de supervivencia. B) La resección con márgenes microscópicamente positivos no influencia la calidad de vida de los pacientes. C) La resección incompleta que deja residuo macroscópico empeora la supervivencia y la calidad de vida. D) A y C son correctas.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todas son correctas.	La aplicación de los modelos de exposición y respuesta en sujetos con tumores del estroma gastrointestinal permite demostrar la correlación entre la terapia con sunitinib y mayor reducción del tamaño tumoral, así como mayor probabilidad de respuesta parcial o completa y una supervivencia libre de progresión más prolongada.	D
2	Todas son correctas.	La selección apropiada de los candidatos para la terapia de segunda línea depende de parámetros clínicos, histológicos y moleculares, así como de la toxicidad observada en la primera etapa del tratamiento.	D
3	Es un antagonista de los receptores del factor de crecimiento epidérmico.	Los antagonistas del HGF-R2 (un receptor de la tirosina quinasa perteneciente a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico), como el trastuzumab, se han asociado con eficacia terapéutica en las pacientes con cáncer de mama metastásico con células positivas para este marcador.	D
4	Ninguno de ellos.	El HPV no tendrá un papel etiológico en estas neoplasias.	D
5	Actúan como uniones estrechas intercelulares.	Las claudinas y otras proteínas integran las uniones estrechas. Las alteraciones en su regulación pueden asociarse con variaciones en la unión intercelular y de este modo favorecer la falta de cohesión y la diseminación de las células neoplásicas.	B
6	Paclitaxel en forma semanal.	Según un metanálisis reciente, el paclitaxel una vez por semana sería la mejor opción de terapia para estas pacientes, en términos de la supervivencia global.	C
7	La presencia del gen KRAS no mutado.	Sólo la presencia del gen KRAS no mutado se asoció con mayores respuestas al agregado de cetuximab a la quimioterapia.	C
8	Todas son correctas.	Todas las opciones propuestas son correctas, por lo que se están investigando agentes terapéuticos dirigidos a otros blancos moleculares.	D
9	A y C son correctas.	La resección completa con márgenes libres de enfermedad presenta una supervivencia a 3 años muy superior a las resecciones incompletas. Realizar una cirugía paliativa que deje residuo macroscópico en un paciente con una mediana de supervivencia de 9 meses empeora la calidad de vida, inclusive en sujetos con enfermedad residual microscópica, ya que la recurrencia local no es infrecuente.	D