

Colección

Trabajos Distinguidos

serie **Oncología**

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

Volumen 20, Número 6, febrero 2011

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

Artículos originales

- A - Quimioterapia Intraperitoneal para Pacientes con Cáncer de Ovario en Estadio Avanzado según el Anuncio Clínico de 2006 del National Cancer Institute de Estados Unidos**
Minig L, SIIC.....2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Análisis de la Supervivencia General de un Estudio de Fase III con Ixabepilona más Capecitabina contra Capecitabina en Pacientes con Cáncer de Mama Metastásico Resistente a Antraciclinas y Taxanos**
Hortobagyi G, Gomez H, Roché H y col.
Breast Cancer Research and Treatment
122(2):409-418, Jul 2010.....6
- 2 - Supervivencia a Largo Plazo en los Pacientes con Melanoma Metastásico Tratados con Dacarbazina o Temozolomida**
Kim C, Lee C, Savage K y col.
Oncologist 15(7):765-771, 2010.....7
- 3 - Ensayo de Fase II de una Primera Línea de Gemcitabina, Carboplatino y Bevacizumab para el Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas, No Escamoso, en Estadio Avanzado**
Clément-Duchêne C, Krupitskaya Y, Wakelee HA y col.
Journal of Thoracic Oncology
5(11):1821-1825, Nov 2010.....9
- 4 - Evalúan el Papel de los Marcadores de Supresión Tumoral y de la Angiogénesis en la Predicción de la Recurrencia del Cáncer Vesical No Infiltrante del Músculo**
Agrawal U, Mishra A, Saxena S y col.
Pathology Oncology Research, Jun 2010.....11
- 5 - Tratamiento Locorregional del Carcinoma Hepatocelular**
Lencioni R
Hepatology 52(2):762-773, Ago 2010.....12
- 6 - Pronóstico de las Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama Asociado con la Gestación: Un Estudio Pareado de Casos y Controles**
Moreira W, Carvalho Brandão E, Figueiredo Antunes C y col.
São Paulo Medical Journal
128(3):119-124, May 2010.....15
- 7 - Estudio Multicéntrico de Fase II de S-1 en Pacientes con Carcinoma Metastásico de Células Renales Refractario a Citoquinas**
Naito S, Eto M, Akaza H y col.
Journal of Clinical Oncology
28(34):5022-5029, Dic 2010.....16
- 8 - Tumores de la Vesícula y del Epitelio Biliar**
Katabi N
Archives of Pathology & Laboratory Medicine
134(11):1621-1627, Nov 2010.....18

- 9 - La Precisión de la Biopsia Bronquial para Determinar el Tipo Celular en el Cáncer Pulmonar Primario**
Soler Cataluña J, Perpiñá M, Paris F y col.
Chest 109(5):1199-1203, May 1996.....20

Novedades seleccionadas

- 10 - Describen la Prevalencia de los Genotipos Oncogénicos de HPV a Nivel Mundial**
Wheeler CM
Lancet Oncology
11(11):1013-1014, Nov 2010.....22
- 11 - Analizan el Estado Actual del Tratamiento Adyuvante del Cáncer Pancreático**
Herman J, Regine W
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics
77(3):645-647, Jul 2010.....22
- 12 - Estudian el Valor Predictivo Pronóstico del Subtipo Histológico en el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas**
Trani L, Myerson J, O'Brien ME y col.
Lung Cancer 70(2):200-204, Mar 2010.....23

- Más novedades.....25
Contacto Directo.....27
Autoevaluaciones de Lectura,
Respuestas Correctas.....28

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	A, 2-4, 6, 8-10, 12
Atención Primaria	1, 6, 8-10
Biología Molecular	7
Bioquímica	2, 6-10, 12
Cirugía	9, 11, 13
Dermatología	2
Diagnóstico por Imágenes	A, 8, 9, 12
Diagnóstico por Laboratorio	A, 2, 4, 10, 12
Endocrinología y Metabolismo	A, 6
Epidemiología	A, 2, 6, 9, 12
Farmacología	A, 1-3, 7
Gastroenterología	5, 8, 11
Genética Humana	2
Geriatría	9, 13
Inmunología	2
Medicina Familiar	1, 6, 13
Medicina Farmacéutica	1
Medicina Interna	A, 1, 3, 6
Medicina Reproductiva	6
Nefrología y Medio Interno	7
Neumonología	2-3, 9
Neurología	2
Obstetricia y Ginecología	A, 1, 6, 9, 10, 13
Urología	4, 7





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloo, Michel Batlouzi, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gliardini, Jorge García Badaracco †, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Miguel A. Largaña, 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 Valentinuzzi, 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 Kourí», Departamento de Virología,
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

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

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vínro
P.I. Margall 19, 08024

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

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


Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Científico
Daniel Lewi

Comité de Expertos en Oncología

(en actualización)

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

Artículos distinguidos

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

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

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

A - Quimioterapia Intraperitoneal para Pacientes con Cáncer de Ovario en Estadio Avanzado según el Anuncio Clínico de 2006 del *National Cancer Institute* de Estados Unidos

Lucas Minig, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: MD, Hospital Universitario Madrid-Sanchinaro, Madrid, España.



+ Artículo original en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

There is compelling evidence from seven RCTs that a combination of IV and IP chemotherapy given after optimal cytoreductive surgery significantly improves survival for women with FIGO stage III epithelial ovarian cancer. On the basis of this data, the US-NCI issued a Clinical Announcement in January 2006 recommending that women and their physicians consider such combined IV/IP chemotherapy where appropriate. Despite ongoing educational efforts, IP/IV regimens have not become the standard of care in many hospitals. Ongoing clinical research seeks to reduce the toxicity associated with IP chemotherapy while retaining efficacy and integrating new biologic approaches to treatment.

Introducción

El cáncer epitelial de ovario es un tumor que se propaga especialmente por extensión local, diseminación intraabdominal dentro de la cavidad peritoneal, y por vía linfática a través de los ganglios pelvianos y aórticos. El tratamiento tradicional de primera elección consiste en la citorreducción quirúrgica primaria, seguida de quimioterapia basada en la combinación de platino y taxanos administrados por vía intravenosa (IV) cada 3 semanas durante 6 ciclos.¹ No obstante, en casos seleccionados en estadios III-IV, como en el caso de mujeres que no tolerarían la cirugía primaria, la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorréductora de intervalo constituye una alternativa de tratamiento atractiva.

A lo largo de las últimas dos décadas, siete estudios aleatorizados y controlados (EAC) de fase III evaluaron la efectividad de la quimioterapia por vía intraperitoneal (IP) en pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario.²⁻⁸ Tomados en conjunto, estos estudios demostraron una mejora significativa en la supervivencia global asociada con la combinación de quimioterapia IV e IP respecto de las mujeres

Resumen

Existen pruebas convincentes provenientes de diversos estudios aleatorizados y controlados de que la combinación de quimioterapia intravenosa (IV) e intraperitoneal (IP), administradas luego de una citorreducción quirúrgica óptima, mejora significativamente la supervivencia de las mujeres con cáncer epitelial de ovario en estadio III de la clasificación de la FIGO. Sobre la base de este concepto, el *National Cancer Institute* de Estados Unidos (US-NCI) emitió un anuncio clínico en enero de 2006 en el que recomendaba que las mujeres y sus médicos tratantes tuvieran en cuenta dicha quimioterapia IV/IP en los casos adecuados. Pese a los actuales esfuerzos en la enseñanza, los esquemas IV/IP no se han convertido en el tratamiento estándar en diversos hospitales. Las investigaciones clínicas actualmente en marcha buscan reducir la toxicidad asociada con la quimioterapia IP sin perder la eficacia e incorporando nuevos abordajes biológicos al tratamiento.

sometidas sólo a quimioterapia IV. Los datos combinados de los estudios indicaron un tiempo de supervivencia global 9 meses más prolongado, asociado con los esquemas de quimioterapia IV-IP combinada, con un *hazard ratio* significativamente menor, tanto para la recurrencia como para la mortalidad.⁹ El trabajo más recientemente informado, GOG 172, comparó la combinación de cisplatino y paclitaxel por vías IV e IP. En las mujeres que recibieron quimioterapia IP combinada se alcanzó una mediana de supervivencia de 15 meses más que en las que recibieron sólo quimioterapia IV.⁸ El metanálisis reciente de Kyriou y col. confirma la mejora significativa de la supervivencia en relación con la quimioterapia combinada IV/IP.¹⁰ Sin embargo, todos los estudios mencionados previamente hallaron un aumento notable en la incidencia de toxicidad hematológica y sistémica, en las ramas experimentales. Además, la quimioterapia IP se asocia con toxicidad específica relacionada con la presencia del catéter IP y la administración de la quimioterapia directamente dentro del abdomen. Estas incluyen infección (local e intraperitoneal), adherencia del catéter, dolor o molestias abdominales y desequilibrios metabólicos. La mayoría de las veces, la toxicidad que se presentó en las mujeres que recibieron quimioterapia IP parece ser de corto plazo y controlable.

Participó en la investigación: Edward Trimble, MD, National Cancer Institute, Bethesda, EE.UU.

Sobre la base de estos resultados, en enero de 2006 el *National Cancer Institute* de Estados Unidos (US-NCI) emitió un anuncio clínico, en el que recomendaba que en las mujeres con cáncer de ovario en estadio III sometidas a citorreducción quirúrgica óptima, definida como enfermedad residual menor de 1 cm, se considerase la quimioterapia IP.¹¹

En ese momento, pese a las pruebas relacionadas con la efectividad de la quimioterapia IP, había varios puntos por dilucidar en investigaciones futuras; por ejemplo, si el reemplazo de carboplatino IP por cisplatino IP reduciría la toxicidad metabólica y neurológica sin perder eficacia; si la quimioterapia IP era adecuada para las pacientes con metástasis linfáticas como única manifestación de enfermedad extraovárica; si había un papel para la quimioterapia IP luego de la neoadyuvante, después de la citorreducción quirúrgica, como terapia de consolidación, o al momento de la recurrencia; si se podía integrar un tratamiento combinado IV/IP con nuevos agentes biológicos como el bevacizumab;¹² si se necesitaba una cantidad mínima de ciclos de quimioterapia IP para mejorar la supervivencia; si había una cantidad máxima de ciclos de quimioterapia IP luego de la cual los riesgos de toxicidad superaban los beneficios; si la quimioterapia IP tenía consecuencias negativas en la calidad de vida relacionada con la salud, y finalmente, si la mayoría de los médicos querían cambiar la quimioterapia IV por un esquema combinado IV/IP en las mujeres con cáncer de ovario.

Campaña de difusión de la quimioterapia IP por el US-NCI

Después de emitir el alerta, el US-NCI diseñó un extenso plan de difusión y educación, en conjunto con las sociedades profesionales relevantes, los centros oncológicos designados por el NCI, los *Clinical Trials Cooperative Groups* que dirigieron estos estudios, y grupos de apoyo. El NCI solicitó la ayuda y la experiencia de la *Society of Gynecologic Oncologists* (SGO), la *Gynecologic Cancer Foundation* (GCF), la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), la *Society of Surgical Oncology*, el *American College of Obstetricians and Gynecologists*, la *Oncology Nursing Society*, la *Society of Gynecologic Nurse Oncologists*, y los grupos de apoyo unidos mediante la *GCF's Allied Support Group* y la *Ovarian Cancer National Alliance*.

Grupos de enfoque de médicos y enfermeras que participan en la atención de las mujeres con cáncer de ovario dejaron en claro la importancia de contar con normativas específicas acerca de la colocación de los puertos IP, la administración de la quimioterapia por vía IP y el manejo de la toxicidad esperable. Con la generosa ayuda de muchos médicos y enfermeras hemos controlado el material educacional sobre quimioterapia IP dirigido a los médicos, enfermeras y pacientes, y hemos puesto este material a su disposición a través del sitio web del *Gynecologic Oncology Group* (GOG). Mediante el *Gynecologic Cancer Intergroup*, el NCI también trabajó para que los hallazgos de las investigaciones y el anuncio clínico del NCI estuviesen disponibles fuera de los Estados Unidos (GCIG/IGCS).

Obstáculos para la difusión de la quimioterapia IP

Sabemos que existen muchas barreras que hay que derribar. Primero, el tratamiento ideal del cáncer de ovario avanzado necesita de un equipo de atención multidisciplinario. La estadificación quirúrgica óptima y la citorreducción que logre la enfermedad residual mínima o ausente, continúan siendo el primer paso, seguido de la administración de quimioterapia

basada en platino y taxanos. En muchos casos, las mujeres con cáncer de ovario no pueden acceder a oncólogos ginecólogos o a equipos de cirugía con experiencia en el tratamiento quirúrgico de mujeres con cáncer de ovario. La tasa de citorreducción quirúrgica óptima varía sustancialmente entre distintos centros, de 20% a 80%.¹³ Segundo, hasta 2006, la quimioterapia IP para mujeres con cáncer de ovario estuvo limitada al ámbito de los estudios clínicos. Muchos cirujanos ginecológicos y oncólogos cirujanos no tienen experiencia en la colocación de los catéteres IP. Tercero, muchos oncólogos ginecólogos, médicos oncólogos, y enfermeras oncológicas, no han tenido experiencia reciente en la administración de quimioterapia IP. Además, la administración de quimioterapia IP era una antigua idea, ante la que diversos clínicos parecieron escépticos. La terapia IP no contó con el entusiasmo generado por los nuevos agentes dirigidos, sin mencionar los impresionantes recursos con los que las compañías farmacéuticas cuentan para promover la introducción de nuevos fármacos. Por último, se desconocen las razones precisas por las que la terapia IP funciona.

Los cambios desde el anuncio del NCI de 2006

Pese a estos esfuerzos para promover estos resultados cruciales de las investigaciones, la combinación de quimioterapia IV/IP no logró una aceptación masiva entre los médicos que tratan pacientes con cáncer de ovario avanzado. La única encuesta publicada en la bibliografía fue realizada por Naumann y col. a fines de 2007.¹⁴ Las encuestas se enviaron a 842 miembros de la SGO y a 200 miembros de la ASCO. Sólo respondieron 203 (25%) y 6 (3%), respectivamente. La relativamente baja tasa de respuesta podría reflejar en sí misma la baja aceptación de la quimioterapia IP entre los oncólogos ginecólogos y los médicos oncólogos en Estados Unidos en ese momento. Además, la encuesta mostró grandes discrepancias en la dosificación y las drogas empleadas, así como en el tipo de puerto y el momento de su colocación. Si bien el 87% de los que respondieron estuvieron de acuerdo con que la quimioterapia IV/IP debería administrarse a las pacientes con enfermedad residual de 1 cm o más, no hubo consenso en cuanto al uso de la quimioterapia IP luego de la resección de colon, en estadios tempranos o ante recurrencias.

Debido a la toxicidad informada en los estudios previos con quimioterapia IP basada en cisplatino, el carboplatino despertó un interés particular en este contexto. Un estudio reciente de fase II demostró que 175 mg/m² de paclitaxel IV seguidos de carboplatino AUC 6 IP, fue un esquema bien tolerado y que logró una tasa satisfactoria de respuestas.¹⁵

Actualmente, el GOG inició un estudio de fase III, de tres grupos, para comparar el carboplatino IV tradicional (AUC 6) + paclitaxel (175 mg/m²), frente a paclitaxel IV (175 mg/m²) + carboplatino AUC 6 IP, frente a paclitaxel (135 mg/m²) + cisplatino (75 mg/m²) en el día 2 + paclitaxel IP (60 mg/m²) en el día 8 (GOG 0252). Se agregó bevacizumab en todos los grupos sobre la base de resultados positivos del estudio GOG 218.¹⁶ Algunos expertos recomendaron sustituir carboplatino por cisplatino, aun sin los resultados de los EAC. Markman, por ejemplo, sugiere considerar el carboplatino IP luego de una discusión informada acerca de la limitación de los datos existentes en casos de pacientes sin enfermedad residual al momento de la cirugía citorreductora quirúrgica, o en casos de toxicidad excesiva con cisplatino IP.¹⁷ Otros afirman que hasta que los resultados de los EAC de fase III estén

disponibles, el cisplatino IP no debería ser reemplazado por el carboplatino IP fuera del contexto de los estudios clínicos.¹⁶

La idea de agregar un anticuerpo del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en la cavidad peritoneal es alentadora por diversos motivos. Como es bien sabido, el VEGF está muy involucrado en la formación de ascitis en las pacientes con cáncer de ovario.¹⁸ De hecho, la concentración de VEGF es significativamente más alta en aquellos pacientes con ascitis maligna frente a los que no la tienen. Además, las mayores concentraciones de VEGF en el líquido ascítico se asocian con quimiorresistencia y fracaso de la quimioterapia IV.¹⁹ El bevacizumab, dirigido contra VEGF, demostró una notable actividad al administrarse por vía IV como monoterapia o en combinación con otras drogas en estudios de fases I y II.^{12,20} Sin embargo, deben esclarecerse los patrones farmacocinéticos del bevacizumab luego de su administración IP. Hasta ahora, sólo se informó un caso de una paciente con cáncer de ovario recurrente y ascitis, con intenciones paliativas.²¹ Finalmente, al asumir los resultados positivos del estudio GOG 218, el nuevo protocolo de GOG enfocado en la quimioterapia IP descrita previamente podría agregar información importante en relación con el papel del bevacizumab en este contexto.

El *National Cancer Institute* del *Clinical Trials Group* de Canadá inició un estudio de fase II/III para evaluar el papel de la quimioterapia IP a continuación de la quimioterapia neoadyuvante y la citorreducción de intervalo (NCIC CTG OV 21). Las pacientes con enfermedad residual mínima luego de la cirugía de intervalo son aleatorizadas a recibir luego quimioterapia IV o IP. La fase II del estudio evaluará la tolerabilidad de los dos esquemas distintos de tratamiento IP. El esquema que aparezca como más favorable se continuará en la fase III.

Hay pocos EAC, si es que hay alguno, que evalúen la quimioterapia IP como segunda línea de tratamiento. Markam y col. publicaron recientemente un metanálisis de 432 pacientes incluidas en 7 estudios de fase II de GOG.²² Los estudios, llevados a cabo entre 1988 y 1995, investigaron la quimioterapia IP en pacientes con respuesta parcial o enfermedad recurrente con no más de 0.5 cm de enfermedad residual. Características como el grado, el tipo

histológico y la cantidad de enfermedad residual se identificaron como posibles factores de confusión. Los autores proponen que esta información debería usarse en estudios futuros de fase II o III que evalúen la quimioterapia IP como segunda línea de tratamiento.²²

Luego del alerta del NCI, se publicó un análisis secundario del GOG 172.²³ El objetivo del estudio fue comparar la calidad de vida relacionada con la salud durante el tratamiento de ambas ramas y después de éste. Los resultados confirmaron que las pacientes que recibieron quimioterapia IP experimentaron una incidencia significativamente mayor de neurotoxicidad y molestias abdominales, así como un impacto negativo sustancial en el bienestar físico y funcional. Sin embargo, a los 12 meses de completar la terapia IP, sólo persistía la neurotoxicidad. Este estudio agrega información muy relevante que debería discutirse con las pacientes al decidir entre la quimioterapia IV y la IV/IP.

Por último, otro subanálisis del GOG 172 publicado recientemente, demostró que los niveles de CA-125 disminuyeron de manera similar en los casos sometidos a quimioterapia IV o IV/IP. Es así que las pacientes deben ser seguidas con determinaciones seriadas de CA-125, independientemente de la vía de administración de la quimioterapia.²⁴

Conclusión

Hay pruebas convincentes provenientes de siete EAC, que demuestran que la combinación de quimioterapia IV e IP administrada luego de una cirugía citoreductora óptima mejora la supervivencia de las mujeres con cáncer epitelial de ovario en estadio III de la FIGO. Sobre la base de estos resultados, el US-NCI emitió un anuncio clínico en enero de 2006, en el que recomienda que las mujeres y sus médicos consideren esta quimioterapia combinada IV/IP en los casos adecuados. Pese a los esfuerzos relacionados con la educación, los esquemas IV/IP no se han convertido en el tratamiento tradicional en diversos hospitales. Las investigaciones clínicas en marcha buscan reducir la toxicidad asociada con la quimioterapia IP sin perder la eficacia e incorporando nuevos abordajes biológicos.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 16/05/2010 - Aprobación: 22/10/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siicsalud.com

Bibliografía

1. National Cancer Institute. Ovarian Cancer: Treatment. Available at www.cancer.gov/cancertopics/treatment/ovarian. Accessed May 15, 2010.
2. Kirmani S, Braly PS, McClay EF et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 54:338-344, 1994.
3. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 335:1950-1955, 1996.
4. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 56:291-296, 1999.
5. Gadducci A, Carnino F, Chiara S et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: A randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 76:157-162, 2000.
6. Markman M, Bundy BN, Alberts DS et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume

stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 19:1001-1007, 2001.

7. Yen MS, Juang CM, Lai CR et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 72:55-60, 2001.

8. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354:34-43, 2006.

9. Trimble EL, Thompson S, Christian MC, Minasian L. Intraperitoneal chemotherapy for women with epithelial ovarian cancer. *Oncologist* 13(4):403-9, 2008.

10. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevalidis E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst* 98:1655-63, 2006.

11. Available at: <http://ctep.cancer.gov/highlights/ovarian.html>. Accessed May 15, 2010.

12. Burger RA, Sill MW, Monk BJ et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25:5165-5171, 2007.



**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

Informes seleccionados

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

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

Reseñas seleccionadas

1 - Análisis de la Supervivencia General de un Estudio de Fase III con Ixabepilona más Capecitabina contra Capecitabina en Pacientes con Cáncer de Mama Metastásico Resistente a Antraciclinas y Taxanos

Hortobagyi G, Gomez H, Roché H y colaboradores

University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.; Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú; Institut Claudius-Regaud, Toulouse, Francia

[Analysis of Overall Survival from a Phase III Study of Ixabepilone Plus Capecitabine versus Capecitabine in Patients with MBC Resistant to Anthracyclines and Taxanes]

Breast Cancer Research and Treatment 122(2):409-418, Jul 2010

En mujeres con cáncer de mama metastásico resistente a antraciclinas y taxanos, la terapia combinada con ixabepilona más capecitabina produjo mejoría no significativa en la supervivencia general con respecto a la capecitabina sola.

A pesar de las alternativas terapéuticas, el cáncer de mama metastásico (CMM) aún es una enfermedad de difícil tratamiento. Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) mostraron eficacia similar a la de las antraciclinas (doxorubicina y epirubicina), sin resistencia cruzada. Debido a sus diferentes mecanismos de acción, la combinación de antraciclinas y taxanos demostró ser eficaz en el CMM. Hay pocas opciones terapéuticas en los casos de CMM resistente a antraciclinas y taxanos, con tasas de respuesta del 10% al 30% y una supervivencia total de entre 6 y 12 meses.

Los agentes estabilizadores de los microtúbulos (AEMT) son una nueva clase de antineoplásicos con baja susceptibilidad a los mecanismos de resistencia. Las epotilonas y sus análogos constituyen una nueva clase de AEMT activos contra líneas celulares y tumores multirresistentes. Estos agentes son estructuralmente diferentes de los taxanos y se unen a la tubulina de modo distinto, aunque ambos estabilizan los microtúbulos. Estas diferencias les confieren a los AEMT sensibilidad en los modelos resistentes a los taxanos.

Por su parte, la ixabepilona es un análogo semisintético de la epotilona B, que demostró alta actividad antimicrotubular y baja susceptibilidad a los mecanismos de resistencia. La eficacia de la ixabepilona se demostró en diversos ensayos de fase II en pacientes con CMM y localmente avanzado.

En un estudio aleatorizado, amplio y de fase III (CA 163-046), en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a antraciclinas y taxanos, la ixabepilona más capecitabina fue superior a la capecitabina sola, con una reducción del 25% del riesgo de

progresión de la enfermedad y mejoría significativa en la tasa de respuesta objetiva (35% contra 14%). Basados en estos resultados, la ixabepilona fue aprobada en los EE.UU. para su uso en combinación con capecitabina en el CMM o localmente avanzado resistente a antraciclinas y taxanos.

En este artículo, los autores presentan los resultados de la supervivencia general, un criterio secundario de valoración del estudio CA 163-046, de fase III.

Pacientes y métodos

En el estudio de fase III, multinacional, CA 163-046, participaron 752 pacientes con CMM con resistencia a antraciclinas y taxanos que fueron divididas al azar para recibir ixabepilona (40 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas) más capecitabina (1 000 mg/m² por vía oral, dos veces por día, los días 1-14) o capecitabina sola (1 250 mg/m² por vía oral, dos veces por día, los días 1-14). Los criterios de selección de las pacientes fueron edad de 18 años o más, con un puntaje de rendimiento de Karnofsky de 70 a 100 y una expectativa de vida de 12 semanas o más. La eficacia (tasa de respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión [SLP] y supervivencia general) se evaluó en todas las pacientes aleatorizadas, mientras que la seguridad se determinó en todas las tratadas.

El criterio principal de valoración fue la SLP en un análisis por intención de tratar, en tanto que la supervivencia general fue un criterio secundario de valoración. El análisis de la supervivencia general se realizó en todas las pacientes aleatorizadas en un análisis por intención de tratar.

La supervivencia se estimó con el método de Kaplan-Meier. Se estimaron los *hazard ratio* (HR), con los intervalos de confianza del 95% (IC) en un modelo de riesgo proporcional de Cox, mientras que el modelo multivariado de Cox se utilizó para estimar el efecto del tratamiento sobre la supervivencia general ajustada por los factores pronósticos basales preespecificados.

Resultados

La mediana de la edad de las mujeres fue de 53 años, 375 fueron asignadas al grupo de ixabepilona más capecitabina y 377, a capecitabina sola. El 65% de las pacientes tuvo 3 sitios metastásicos o más y 84%, enfermedad visceral con compromiso hepático y pulmonar. Trescientas dieciocho (84.8%) participantes del grupo de ixabepilona más capecitabina y 321 (85.1%) del grupo de capecitabina sola habían fallecido al momento de realizarse el análisis final. Las mujeres tratadas con la combinación de ambos fármacos tuvieron una supervivencia general de 12.9 meses (mediana, IC: 11.5-14.2) en comparación con 11.1 meses (mediana, IC: 10-12.5) en aquellas que recibieron capecitabina sola (HR: 0.9, IC: 0.77-1.05, p = 0.1936). El incremento en la supervivencia general observado favoreció la combinación, aunque la diferencia (16%) no alcanzó significación estadística.

Se realizó un análisis secundario preespecificado con el modelo proporcional de Cox para evaluar la asociación de los factores pronósticos potenciales con la supervivencia general y para ajustar las comparaciones terapéuticas por



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

esos factores. El HR estimado de la combinación de ixabepilona más capecitabina sobre capecitabina sola fue de 0.87

(IC: 0.74-1.02, $p = 0.0803$). Los factores que demostraron significación estadística en el modelo de Cox para predecir la supervivencia general fueron el puntaje de rendimiento de Karnofsky (HR: 0.63, $p \leq 0.0001$), el número de sitios metastásicos (HR: 0.72, $p = 0.0001$), los receptores estrogénicos (HR: 1.45, $p \leq 0.0001$), la disfunción hepática moderada a grave (HR: 0.56, $p = 0.0004$) y el tiempo desde el diagnóstico hasta la aleatorización (HR: 0.79, $p = 0.0083$).

Aproximadamente el 74% de las mujeres de cada grupo terapéutico recibieron tratamiento (quimioterapia, terapia hormonal/inmunobiológica o radioterapia) luego de culminar el período de estudio. El 61% de las mujeres del grupo de tratamiento combinado y el 64% del grupo de capecitabina sola recibieron quimioterapia.

El análisis de subgrupos predefinido de la supervivencia general fue congruente con el análisis principal. En éste se demostró un incremento clínicamente significativo en la supervivencia general en las mujeres con un puntaje de rendimiento de Karnofsky de 70-80 en el grupo de ixabepilona más capecitabina en comparación con el grupo de capecitabina sola (HR: 0.75, IC: 0.58-0.98), con una supervivencia general de 10.1 y 7.8 meses, respectivamente.

Al igual que lo informado previamente, los efectos adversos relacionados con el tratamiento combinado fueron, en su mayoría, de grado 1 o 2 y generalmente reversibles. El perfil de toxicidad de la ixabepilona más capecitabina refleja la de los agentes individuales. El 9% de las mujeres ($n = 33$) sometidas a la terapia combinada fallecieron dentro de los 30 días de la última dosis.

Discusión y conclusión

Según los autores, el objetivo principal del estudio CA 163-046 fue comparar los beneficios en la SLP de la combinación de ixabepilona más capecitabina con respecto a la capecitabina sola en mujeres con cáncer de mama avanzado resistente a antraciclinas y taxanos, y se demostró la superioridad de la combinación. El criterio secundario de valoración, la tasa de respuesta objetiva, también mostró una mejoría significativa. En este informe, la diferencia observada en la mediana de la supervivencia general (16%) a favor de la combinación de ixabepilona más capecitabina no alcanzó significación estadística. La mediana de la supervivencia general en el grupo de tratamiento combinado fue de 12.9 meses con respecto a 11.1 meses en el grupo de capecitabina sola. Estos resultados fueron congruentes con los encontrados en otros estudios de fase III realizados en poblaciones similares de pacientes con CMM tratadas previamente con antraciclinas o taxanos. Si bien la mayoría de los estudios demostraron mejorías estadísticamente significativas en la SLP o en las tasas de respuesta, ninguno mostró una ventaja estadísticamente significativa en términos de la supervivencia.

En el estudio presentado, se observó un beneficio clínico en un subgrupo de mujeres sintomáticas (puntaje de rendimiento de Karnofsky entre 70-80), con una mejoría en la supervivencia general de 2.3 meses. Algo similar se observó en otro estudio de fase III que comparó la terapia combinada con respecto a la capecitabina sola en el CMM tratado previamente con antraciclinas y taxanos. Los pacientes con menor puntaje de rendimiento de Karnofsky, en general, tienen inferior supervivencia general y mayor carga tumoral, que hace que la mayoría de los tratamientos sistémicos parezcan menos eficaces. El hecho de que la terapia combinada produzca mayor tasa de respuesta puede

hacer posible que se reduzca la carga tumoral y que se puedan utilizar terapias adicionales luego del protocolo terapéutico, aunque es necesario realizar más investigaciones al respecto.

La supervivencia general es una variable fácil de medir y de gran significación clínica. Sin embargo, como criterio principal de valoración en los ensayos clínicos presenta limitaciones. Al respecto, las cuantificaciones de las diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia general requieren gran número de pacientes y varios años. La SLP definida como el período entre la aleatorización y la progresión objetiva del tumor o la muerte parece ser un criterio principal de valoración de elección, ya que incluye a la muerte. En un contexto en el que el seguimiento para evaluar la supervivencia general es muy prolongado, las drogas pueden aprobarse de acuerdo con la demostración de una prolongación en la SLP en los estudios clínicos.

En conclusión, la terapia combinada de ixabepilona más capecitabina no mostró mejoría significativa en la supervivencia general en comparación con la capecitabina sola en las mujeres con CMM resistente a antraciclinas y taxanos. La diferencia observada en la supervivencia, aunque no significativa, favorece a la terapia combinada. La SLP parece el criterio principal de valoración más adecuado. El estudio demostró que la ixabepilona, un agente nuevo, en combinación con capecitabina, es más eficaz que la monoterapia con esta sola en mujeres con CMM resistente a antraciclinas o taxanos. Es necesario investigar su papel en el tratamiento del cáncer de mama primario o metastásico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117101

2 - Supervivencia a Largo Plazo en los Pacientes con Melanoma Metastásico Tratados con Dacarbazina o Temozolomida

Kim C, Lee C, Savage K y colaboradores

British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canadá

[Long-term Survival in Patients with Metastatic Melanoma Treated with DTIC or Temozolomide]

Oncologist 15(7):765-771, 2010

Una minoría de enfermos con melanoma metastásico tienen una supervivencia mucho mayor que la estimada según los factores predictivos convencionales de evolución. Aunque todavía no se conocen los elementos que contribuyen con este fenómeno, es posible que la biología del tumor y los factores del hospedero estén involucrados.

El sitio y la cantidad de las metástasis, la concentración de la lactato deshidrogenasa (LDH) y el intervalo entre el diagnóstico de la lesión primaria y la aparición de las metástasis son algunos de los factores que predicen la evolución en los pacientes con melanoma metastásico (MM), un tumor que se asocia con una mediana de supervivencia de sólo 6 a 9 meses.

Los enfermos con metástasis viscerales no pulmonares, por ejemplo en el hígado o en el sistema nervioso central, y con

aumento de los niveles de LDH tienen una supervivencia (mediana) de 3 a 4 meses, mientras que en los pacientes con enfermedad metastásica cutánea o subcutánea, este período es de 12 a 13 meses. Los sujetos con melanoma primario de mucosas u oculares también presentan un pronóstico más desfavorable en comparación con los enfermos con lesiones primarias cutáneas. Por motivos que todavía no se comprenden pero que tendrían que ver con la sensibilidad a la quimioterapia o a la inmunoterapia, con diversos factores del hospedero y con la biología del tumor, algunos pacientes tienen una supervivencia inesperadamente alta.

En los Estados Unidos y Canadá, la dacarbazina (DTIC) es la única droga aprobada para el tratamiento del MM; sin embargo, todavía no se estableció si este fármaco mejora la supervivencia global (SG). El índice de respuesta a la DTIC es del 6% al 20%; la mediana de la duración de la respuesta es de alrededor de 6 meses. Dos estudios controlados y aleatorizados no revelaron una mayor supervivencia libre de progresión (SLP) o SG en los enfermos sometidos a quimioterapia combinada en comparación con los asignados solamente a DTIC; otros trabajos demostraron que menos del 5% de los pacientes alcanzan la respuesta completa con la DTIC y que menos del 2% tienen una supervivencia mayor a los 5 años.

La temozolomida es una alternativa oral a la DTIC; a pH fisiológico se transforma en MTIC, el metabolito activo de la DTIC; la temozolomida atraviesa la barrera hematoencefálica. Un trabajo no reveló diferencias en la supervivencia entre los enfermos con MM de reciente diagnóstico tratados con temozolomida o con DTIC. La temozolomida, por lo tanto, se utiliza especialmente en los enfermos con compromiso del sistema nervioso central. Por el momento se desconoce la supervivencia a largo plazo de los pacientes tratados con este agente. El presente estudio tuvo por objetivos determinar la cantidad de enfermos con MM tratados con DTIC o con temozolomida que sobreviven a largo plazo, y establecer qué porcentaje de estos sujetos logra la respuesta completa con la quimioterapia.

Métodos

Se identificaron todos los pacientes que habían recibido al menos un ciclo de DTIC o de temozolomida, entre 1988 y 2006, registrados en la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA). Los autores recuerdan que en la BCCA, la temozolomida está indicada en los enfermos con MM y lesiones cerebrales. La base de datos terapéutica se conectó con la *BCCA Surveillance and Outcomes* con la finalidad de identificar los pacientes con una supervivencia de 18 meses o más, desde la fecha de la primera sesión de quimioterapia (enfermos con remisión sostenida). Todos los pacientes presentaban melanoma maligno confirmado por histología y enfermedad metastásica o no extirpable. Un paciente había sido tratado con interleuquina (IL) 2 e interferón alfa; el resto no había recibido inmunomoduladores. Se analizaron las características clínicas basales –edad, sexo, estado funcional, localización de la lesión primaria, localización y número de las metástasis, concentración de LDH y estado del paciente en el momento del estudio. La respuesta completa fue la desaparición total de la lesión. La supervivencia se estimó con curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

La búsqueda inicial permitió identificar 413 pacientes tratados con DTIC o temozolomida; 397 integraron la

muestra de estudio. Un total de 349 sujetos habían sido tratados con DTIC o sometidos a quimioterapia combinada (que incluyó DTIC), mientras que 48 habían recibido temozolomida. Se comprobaron 39 remisiones sostenidas en el grupo de DTIC (11.2%) y 4 entre los pacientes tratados con temozolomida (8.3%; en total, 10.8%). Otros 2 pacientes adicionales tratados antes de 1988 presentaron una supervivencia prolongada y se incluyeron en el análisis final (n = 45).

De los 41 pacientes con supervivencia prolongada tratados con DTIC, 20 recibieron sólo DTIC, en algunos casos con tamoxifeno, mientras que la mayoría de los enfermos restantes recibieron DTIC en combinación con cisplatino y tamoxifeno (n = 19). Siete pacientes también fueron tratados con carmustina (BCNU). Los 2 enfermos restantes recibieron DTIC en combinación con carboplatino o IL-2.

Cuatro pacientes fueron asignados a temozolomida; la mayoría presentaban lesiones cerebrales. En un enfermo, la temozolomida se administró en combinación con tamoxifeno, cisplatino, IL-2 e interferón.

El tiempo (mediana) entre el diagnóstico del melanoma y la identificación de las metástasis fue de 2.6 años (0 a 21.6 años). La mediana del seguimiento en los sobrevivientes fue de 12 años (4.7 a 29 años). La mediana de edad en el momento del diagnóstico de las metástasis fue de 53 años (22 a 86 años) y el 67% de los enfermos eran de sexo masculino. La mayoría de los pacientes tenían un buen estado general y niveles normales de LDH. El 76% presentaban melanoma primario cutáneo. Las metástasis fueron, por lo general, cutáneas o subcutáneas; sin embargo, el 29% tenían lesiones en el sistema nervioso central o en el hígado y el 33% presentaban lesiones metastásicas en 3 o más localizaciones.

Se dispuso de información clínica en 44 pacientes. El 16% (n = 7) presentaron respuesta completa a la quimioterapia; el 67% (n = 30) tuvieron una respuesta parcial o enfermedad estable, mientras que en el resto (n = 7) la enfermedad progresó.

Globalmente, 39 sujetos presentaron progresión de la enfermedad y en 34 se indicó nuevamente quimioterapia con DTIC, temozolomida, una combinación de ambos, o agentes de segunda línea. Cuatro pacientes recibieron inmunoterapia y quimioterapia y 3 sujetos fueron sometidos a terapia génica intralesional.

Con una mediana de seguimiento de 140 meses (56 a 346 meses), la SLP fue de 9 meses (mediana; 0 a 347 meses) y el índice de SLP a los 5 años fue del 16%, con estabilización de las cifras después de los 5 años (curación del tumor en una minoría de los pacientes).

La SG fue de 29 meses (mediana; 18 a 347 meses) y el índice de SG a los 5 años fue del 33%. No se registraron diferencias entre los enfermos que recibieron DTIC aisladamente y aquellos que fueron tratados con DTIC en combinación con otros agentes, en términos de la SLP y la SG.

Un total de 20 enfermos (19 tratados con DTIC y 1 asignado a temozolomida) tuvieron una supervivencia de 3 años o más después de la quimioterapia (3.02 a 28.9 años). Uno de ellos tenía compromiso del sistema nervioso central en el momento del diagnóstico. Ninguno fue tratado con IL-2 por la recurrencia de la enfermedad. El 35% de estos enfermos (n = 7) presentaron una respuesta completa a la quimioterapia, el 60% (n = 12) tuvieron respuesta parcial o enfermedad estable, mientras que el último sujeto presentó progresión de la enfermedad y falleció por metástasis del melanoma casi 5 años después de la quimioterapia. Seis pacientes siguieron en remisión sostenida (5 de ellos presentaron respuesta completa a la quimioterapia inicial,



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

mientras que el otro tuvo enfermedad estable luego del primer tratamiento y remisión posterior).

El índice de SLP a los 5 años fue mayor en los enfermos que tuvieron respuesta completa al tratamiento con DTIC o temozolomida. Asimismo, la SG a los 5 años fue más favorable en este subgrupo de enfermos. En el modelo de variables únicas, la respuesta completa fue el único factor predictivo de la SLP ($p < 0.00001$) y de la SG ($p = 0.0018$).

Discusión

Llamativamente, una minoría de enfermos con MM tiene una supervivencia mucho más prolongada que la estimada, según los parámetros convencionales predictivos. Todavía no se sabe si este fenómeno está relacionado con la respuesta inmunitaria del hospedero, con la biología menos agresiva de la lesión o con una respuesta diferente a la quimioterapia. En conjunto, en la muestra evaluada en esta ocasión (pacientes con una supervivencia de 1.5 años o más), el 16% presentaron respuesta completa luego de la quimioterapia inicial, en comparación con un índice de respuesta completa del 35% entre los enfermos con una supervivencia de más de 3 años. Más aún, la respuesta completa fue el único factor predictivo de evolución en esta muestra de enfermos con una supervivencia prolongada.

La ausencia de recurrencia después de 5 años sugiere que un pequeño porcentaje de pacientes presentan enfermedad muy sensible a la quimioterapia, un fenómeno que también se encontró con la IL-2. El índice de remisión espontánea en los pacientes con MM es inferior al 1%, de manera tal que es muy poco probable que esta evolución fuese la causa de la mayor supervivencia en la cohorte evaluada en esta ocasión.

Diversos trabajos previos también sugirieron la posibilidad de una supervivencia prolongada en respuesta a numerosos agentes citotóxicos. Sin embargo, añaden los autores, muchas investigaciones incluyeron pacientes sometidos a quimioterapia y a cirugía de las metástasis –habitualmente lesiones pulmonares solitarias o metástasis cutáneas. En cambio, se dispone de muy poca información sobre la supervivencia a largo plazo y la posibilidad de curación después de la quimioterapia convencional con DTIC; para la temozolomida no se dispone de datos.

El metabolito activo de la DTIC y de la temozolomida es la MTIC; la resistencia a la MTIC se correlaciona con niveles altos de O6-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT) y con la supresión del efecto terapéutico de los agentes alquilantes. La información en conjunto sugiere que la valoración de los niveles de MGMT podría ser útil para identificar a los pacientes más sensibles al tratamiento con temozolomida o con DTIC.

La IL-2 en dosis elevadas ha sido aprobada por la FDA para los pacientes con MM, sobre la base de los resultados de estudios de fase II que revelaron un índice de respuesta global y de respuesta completa del 16% y del 6%, respectivamente. Este esquema, sin embargo, nunca se comparó en forma directa con la DTIC. Ciertamente, algunas características moleculares, biológicas y del hospedero predicen la respuesta tumoral a la quimioterapia o a la inmunoterapia. La identificación de estos factores, sin duda, es de gran importancia para seleccionar enfermos pasibles de beneficiarse con otras estrategias terapéuticas.

La supervivencia sostenida no sólo se verificó en pacientes con respuesta completa a la quimioterapia. De hecho, 30 de los 45 supervivientes a largo plazo sólo presentaron inicialmente una respuesta parcial o enfermedad estable.

Ocho de ellos tuvieron una supervivencia de más de 5 años a pesar de que en 4 la enfermedad progresó menos de un año después del inicio de la quimioterapia. Más aún, muchos pacientes con una supervivencia prolongada tuvieron en el momento del diagnóstico factores de riesgo elevado. Por ende, otros factores biológicos o inmunitarios aún no identificados seguramente participan en la evolución de la enfermedad en los pacientes con respuesta incompleta o con enfermedad progresiva. En estos casos, los factores pronósticos convencionales no reflejan la heterogeneidad biológica subyacente. En conclusión, una minoría de enfermos con MM presenta una supervivencia prolongada. Sólo un pequeño porcentaje tiene respuesta completa a la quimioterapia; la gran mayoría presenta una respuesta subóptima y, a pesar de ello, tiene una evolución relativamente favorable. La identificación precoz de estos enfermos es de gran importancia a la hora de adoptar diversas estrategias terapéuticas, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117130

3 - Ensayo de Fase II de una Primera Línea de Gemcitabina, Carboplatino y Bevacizumab para el Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas, No Escamoso, en Estadio Avanzado

Clément-Duchêne C, Krupitskaya Y, Wakelee HA y colaboradores

Stanford University, Stanford y otros centros participantes; EE.UU.

[A Phase II First-Line Study of Gemcitabine, Carboplatin, and Bevacizumab in Advanced Stage Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer]

Journal of Thoracic Oncology 5(11):1821-1825, Nov 2010

En el cáncer de pulmón de células no pequeñas, avanzado, de variedad no escamoso, se logró una supervivencia general de un año y una supervivencia libre de progresión de casi 9 meses con la combinación de carboplatino, gemcitabina y bevacizumab, con un perfil aceptable de efectos adversos.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. Aproximadamente el 80% de los casos se diagnostica en estadios avanzados y la supervivencia a 5 años no supera el 15%. En un metanálisis se demostró que la quimioterapia paliativa mejora la supervivencia en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado. Desde que se demostró que la combinación de cisplatino y paclitaxel poseen eficacia similar y mejor perfil de toxicidad, ésta se transformó en el tratamiento de referencia del CPCNP metastásico. En 2006 se aprobó el uso de bevacizumab en los EE.UU. y Europa para el tratamiento del CPCNP de variedad no escamosa (CPCNP NE), en combinación con el esquema mencionado o con otros que incluyen los derivados del platino. El tratamiento de primera línea al momento del diseño del presente trabajo era la combinación entre gemcitabina y carboplatino, debido a su perfil de seguridad y a la eficacia similar a la de otros esquemas.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia y el perfil de seguridad del tratamiento inicial del CPCNP NE avanzado

con gemcitabina, carboplatino y bevacizumab como esquema inicial.

Pacientes y métodos

Los autores efectuaron un ensayo abierto, multicéntrico, de fase II, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con gemcitabina, carboplatino y bevacizumab. Se reclutaron pacientes con CPCNP NE de diagnóstico reciente, en estadio IV y IIIB, con derrame pleural neoplásico, que no recibieron otro tratamiento en los últimos 6 meses. No fueron excluidos los pacientes sometidos a radioterapia paliativa total para el dolor de las metástasis óseas antes de iniciar el ensayo. Todos los participantes debían ser mayores de 18 años, con un índice de actividad entre 0 y 1 de acuerdo con la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y tener función hepática, renal y medular normal.

Fueron excluidos todos los individuos con antecedentes de tratamiento sistémico previo para el CPCNP, metástasis cerebral conocida, aquellos que formaban parte de otros protocolos, los que presentaban diátesis hemorrágica o hemoptisis, los individuos tratados con anticoagulantes o que presentaran otra comorbilidad grave. También fueron excluidas las embarazadas y las mujeres en período de lactancia.

Todos los pacientes fueron tratados con 15 mg/kg de bevacizumab por vía intravenosa cada 3 semanas y carboplatino hasta un área bajo la curva de 5 durante 30 a 60 minutos en el día 1, luego del bevacizumab, y cada 3 semanas seguido por una dosis de 1 g/m² de gemcitabina. Se realizaron 6 ciclos de tratamiento y prosiguió la administración de bevacizumab mientras el paciente no presentó signos de progreso de la enfermedad o de toxicidad.

El criterio principal de valoración consistió en la determinación de la supervivencia libre de progresión, en tanto que los objetivos secundarios fueron la evaluación de la supervivencia general, el índice de respuesta de acuerdo con los criterios RECIST y la toxicidad respecto de los criterios del *National Cancer Institute*. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante tomografía computarizada cada 2 ciclos y examen clínico seguido de análisis semanales de laboratorio durante las 6 primeras semanas y, luego, cada 3 semanas. Las dosificaciones de bevacizumab no se modificaron bajo ninguna circunstancia, en tanto que las dosis de gemcitabina y carboplatino se cambiaron de acuerdo con la toxicidad hematológica.

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Kaplan-Meier para determinar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general. El riesgo alfa fue de 5%.

Resultados

Los autores reclutaron 48 participantes (47.9% varones) con una mediana de edad de 59 años. El 40% no eran fumadores. La mediana de la duración del seguimiento fue de 13.6 meses. Las variedades de CPCNP encontrados fueron adenocarcinomas en el 63.8%, carcinoma bronquioloalveolar en el 8.5% y otras no especificadas en el 27% de la muestra. En 8 casos se trató de pacientes en estadio IIIB con derrame pleural, en tanto que el resto se hallaba en estadio IV. Luego de la progresión de la enfermedad, 27 pacientes fueron sometidos a una segunda línea de quimioterapia y 13, a una tercera línea o ingresaron en otros protocolos. El 78.7% completó 4 ciclos o más con

las tres drogas. En el 72.3% de los casos la dosis se redujo debido a toxicidad hematológica y en la misma proporción prosiguieron en tratamiento con bevacizumab luego de haber completado 4 o 6 ciclos del esquema completo. Dos pacientes se retiraron del protocolo al cabo de 8 y 11 meses de tratamiento.

Las toxicidades de grado 3 y 4 observadas fueron a causa de neutropenia (47% y 15%, respectivamente), trombocitopenia (11% y 15%), anemia (6% y 0%), disnea (6% y 2%) neumonía bacteriana (4% y 0%) e hipertensión (4% y 2%, en igual orden). Un paciente falleció por hemoptisis. En otros 3 casos se produjeron hemorragias de grado 3.

Con respecto a la eficacia, se detectaron respuestas parciales en el 14.9% de los participantes, en tanto que en el resto la enfermedad se hallaba estable al momento de la primera evaluación.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera complicación fue de 6.4 meses (intervalo de confianza del 95%: 4.8-7.9 meses). La supervivencia general media fue de 12.8 meses, 57% al cabo del primer año y 10% a los 2 años.

Discusión

Los autores destacan que el tratamiento evaluado fue bien tolerado, con complicaciones hemorrágicas mínimas, en tanto que la trombocitopenia fue inferior a la esperada. También destacan que la neutropenia fue el efecto adverso que con mayor frecuencia motivó la reducción de la dosis. Asimismo, no se hallaron toxicidades inesperadas.

El bevacizumab fue aprobado en 2006 luego del ensayo *ECOG 4599*, que evaluó la combinación de carboplatino y paclitaxel con bevacizumab y sin él en pacientes con CPCNP NE sin tratamiento previo. En forma similar a este trabajo, los pacientes con carcinoma escamoso, metástasis cerebrales y hemoptisis también fueron excluidos. En el ensayo mencionado, que reclutó 878 participantes, se demostró que el bevacizumab incrementó la supervivencia mediana, la supervivencia libre de progresión y el índice de respuesta. Los efectos adversos detectados fueron hemorragia, hipertensión y neutropenia.

Por otro lado el ensayo *Avastin in Lung Cancer (AVAIL)* reunió 1 043 individuos con CPCNP NE sin tratamiento previo, o recurrente sin metástasis cerebrales ni compromiso tumoral de los grandes vasos, tratados con carboplatino y paclitaxel en combinación con bevacizumab o con placebo. En este trabajo también se halló un incremento del índice de respuesta y de la progresión libre de enfermedad en los pacientes que recibieron bevacizumab. Los autores aclaran que con este agente no se observó aumento de la supervivencia mediana, debido a que la supervivencia general, en las distintas ramas del estudio, fue de 13 meses. Los autores afirman que el bevacizumab fue evaluado en otros ensayos de fase II en combinación con distintos antineoplásicos como pemetrexed y carboplatino o gemcitabina y oxaliplatino, y también se obtuvieron buenos resultados.

La gemcitabina es una droga activa contra el CPCNP, con un índice de respuesta del 20% y una supervivencia mediana de 7 a 9 meses. Además, su eficacia está demostrada en combinación con los derivados del platino. En un ensayo realizado en 334 individuos en el que este agente se evaluó en combinación con carboplatino se halló un índice de respuesta del 30% y una supervivencia general de 10 meses. Los efectos adversos más frecuentes fueron la neutropenia y la trombocitopenia. Los autores de este trabajo optaron por una dosis menor de gemcitabina debido al potencial incremento de la toxicidad hematológica al asociarlo con bevacizumab.



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

Recientemente fueron evaluadas las combinaciones entre carboplatino y pemetrexed frente a carboplatino y gemcitabina, en las mismas dosis que en este trabajo, en 446 pacientes incluidos en un ensayo de fase III. Se halló una supervivencia general de 7 meses, con un 51% de incidencia de neutropenia y 56% de trombocitopenia.

En otro ensayo de fase III, efectuado en 1 725 personas con CPCNP avanzado, se halló que la combinación de cisplatino y gemcitabina fue significativamente más eficaz en los individuos con tumores de células no escamosas.

Sobre la base de estos resultados, los autores afirman que el tratamiento de primera línea con platino y gemcitabina es menos frecuente en los pacientes con CPCNP NE, dado que habitualmente reciben platino y pemetrexed o platino y un taxano. En este ensayo, los autores encontraron un índice de respuesta menor al esperado, si bien la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general fueron similares a las de otros ensayos de fase III, pero sin incremento de las complicaciones hemorrágicas o infecciosas.

Los investigadores advierten que la supervivencia general hallada en este trabajo puede atribuirse a la elevada proporción de participantes de sexo femenino y no fumadores, ya que se trata de dos grupos con mejor supervivencia en forma independiente del tratamiento.

Conclusiones

Según los expertos, la combinación de carboplatino, gemcitabina y bevacizumab podría considerarse en los pacientes con diagnóstico reciente de CPCNP NE en los que pemetrexed o paclitaxel no son la primera opción terapéutica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120600

4 - Evalúan el Papel de los Marcadores de Supresión Tumoral y de la Angiogénesis en la Predicción de la Recurrencia del Cáncer Vesical No Infiltrante del Músculo

Agrawal U, Mishra A, Saxena S y colaboradores

Indian Council of Medical Research, Parel, India

[Role of Tumor Suppressor and Angiogenesis Markers in Prediction of Recurrence of Non Muscle Invasive Bladder Cancer]

Pathology Oncology Research, Jun 2010

Los autores presentan un trabajo en el que encuentran la relación existente entre la expresión de distintos marcadores biológicos y la recurrencia del cáncer transicional de vejiga no invasor y de los tumores de bajo grado.

El cáncer vesical no infiltrante del músculo es una neoplasia infrecuente; sin embargo, constituye más del 80% de los cánceres de vejiga y más del 70% de estos pacientes presentan recurrencia dentro de los 2 años del diagnóstico. Se ha establecido la presencia de los genes para la proteína p53 como un factor que predice la recurrencia; no obstante, el índice de riesgo es variable. También se comprobó una correlación significativa entre las mutaciones del p53 o su expresión con una supervivencia escasa. Esta proteína regula al gen supresor tumoral *p21waf1* que interviene en el control

del ciclo celular. Las mutaciones del *p53* conducen a la ausencia de la expresión del *p21waf1* y, a su vez, a la pérdida del control del crecimiento celular. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es un polipéptido que presenta un papel fundamental en la angiogénesis, cuya expresión se asocia con la recurrencia y la represión tumoral, al igual que el marcador CD105 o endoglin. El objetivo de este trabajo consistió en evaluar los efectos individuales y sinérgicos de los marcadores en la vía metabólica del *p53* y de las moléculas vinculadas con la angiogénesis.

Materiales y métodos

Los autores reunieron 90 casos de carcinoma transicional de vejiga no infiltrante del músculo, los que fueron seguidos durante una media de 23.5 meses. Todos los pacientes presentaban un riesgo entre medio y elevado y fueron tratados mediante resección transuretral del tumor vesical seguida por quimioterapia intravesical con BCG. Las muestras del tumor extirpado se dividieron en dos partes, la primera fue tratada en forma convencional, y la segunda fue fijada para inmunofluorescencia. Esta última fue incubada con anticuerpos anti-p53, anti-p21waf1, anti-VEGF y anti-CD105, y luego se incubaron con isotiocianato de fluoresceína. Los preparados fueron examinados mediante un microscopio láser confocal. El análisis estadístico se hizo mediante las pruebas de *chi* cuadrado y exacta de Fisher. El análisis de la supervivencia se realizó con los modelos de regresión de Cox, de Kaplan-Meier y la prueba de *log-rank*.

Resultados

De los casos estudiados, el 73.3% correspondieron a tumores de bajo grado y el resto a neoplasias de alto grado. El 36.7% eran tumores confinados al epitelio (pTa) y el 63.3% a la lámina propia (pT1). Hubo recurrencia en el 43% de los casos, la presentaron el 39.4% de los tumores de bajo grado y el 54.2% de las neoplasias de alto grado. Con respecto a la invasión, el 39.3% de los pacientes con tumores pTa presentaron recurrencia y el 45.6% de aquellos, con extensión hasta la lámina propia. No se observaron asociaciones significativas entre el grado tumoral, su extensión y la recurrencia. El 60% de los casos expresaron el *p53*, el 61.1%, el *p21waf*, el 35.5%, VEGF y el 81.1%, CD105. La recurrencia se asoció en forma estadísticamente significativa con la presencia de *p53* y VEGF y con la expresión conjunta de *p53/VEGF*, *p53/CD105*, *VEGF/CD105*, *p53/p21/CD105* y *p53/VEGF/CD105*, tanto en los tumores de alto grado como en los de bajo grado.

En los casos de pTa, la expresión conjunta de *p53/p21*, *p53/CD105*, *p21/VEGF*, *VEGF/CD105*, *p53/VEGF/CD105*, *p53/p21/CD105* y *p21/VEGF/CD105* se asociaron en forma significativa con un mayor índice de riesgo de recurrencia.

Discusión

El grado tumoral y el estadio son factores de riesgo independientes para la recurrencia de los cánceres vesicales no infiltrantes del músculo; sin embargo, entre el 50% y el 70% de los tumores de bajo grado o estadio bajo, recurren. Los tumores papilares pTa pueden aumentar en grado o bien hacerse invasivos en menos del 5% de los casos. Estos tumores son de alto grado en menos del 3% de los pacientes. Por otra parte, los tumores pT1 son de alto grado entre un 30% y un 50%. Está demostrado que este último grupo presenta un peor pronóstico de recurrencia, progresión y supervivencia que los tumores confinados al epitelio.

El seguimiento de estos pacientes mediante cistoscopia incrementa la carga laboral del urólogo y el costo de atención. Por este motivo, los autores consideran importante

hallar nuevos parámetros de agresividad tumoral para guiar la terapéutica.

Afirman que este trabajo demostró que la expresión combinada de los marcadores de angiogénesis, como el VEGF y CD105, está asociada en forma significativa con la recurrencia, el *hazard ratio* de ésta y una menor supervivencia libre de recurrencia, tanto en la población global como en la de pacientes con tumores de bajo grado. El agregado de la determinación del *p53* o el *p21* también se vincula en forma significativa con los mismos parámetros y en los mismos estadios. Consideran que estos resultados sugieren que los marcadores VEGF y CD105 presentan un valor que predice el riesgo de recurrencia, además de ser potenciales blancos terapéuticos. En este trabajo se verificó que el *p53*, el *p21* y el VEGF se asocian en forma significativa e individual con la recurrencia de los tumores de tipo pTl; no obstante, no se relacionan con un mayor riesgo en los tumores invasivos. En los tumores pTa, el perfil de *p53/p21/CD105* presenta un valor predictivo para el máximo riesgo de recurrencia en estos tumores. Se han descrito mutaciones del *p53* en distintos tumores, lo cual se asoció con un aumento del grado tumoral, del estadio y de la agresividad. Este gen antitumoral también actúa dentro de la vía reguladora de otro gen antitumoral como el *p21waf1*, el cual también puede ser inducido por el factor de crecimiento y transformación beta (TGFβ). Los autores hallaron una asociación significativa entre la recurrencia y el *p53* pero no con el *p21waf1*, y los hallazgos respecto de este gen han resultado contradictorios con los de otros trabajos.

El *p53* regula al VEGF y a los niveles de trombospondina 1, un inhibidor de la angiogénesis. Los autores no pudieron demostrar un efecto independiente del VEGF sobre el riesgo de recurrencia. El CD105 es una proteína inducida por la hipoxia, que actúa como receptor para los mediadores de la familia del TGFβ; sin embargo, su función no se conoce con precisión. El CD105 se asoció con la angiogénesis del tejido tanto tumoral como no tumoral, pero en este estudio no hallaron una relación significativa entre el CD105 y la recurrencia. Además, verificaron un menor tiempo hasta la aparición de la recurrencia asociado con la expresión de CD105. Este hecho también fue demostrado para los casos de cáncer pulmonar, colorrectal y prostático.

Se ha vinculado el aumento de los marcadores biológicos con la exactitud para predecir la recurrencia y la mortalidad asociada con el cáncer. La expresión conjunta de los marcadores estudiados se relacionó con la recurrencia y el riesgo, tanto en forma global como en los tumores de bajo grado. Sin embargo, la proporción de casos recurrentes se incrementa con la cantidad de marcadores biológicos alterados. Los autores creen que existen interacciones complejas entre estos marcadores, los que se modifican entre sí. Consideran que la identificación de los perfiles de marcadores expresados podría predecir en forma certera la recurrencia tumoral de manera de modificar el tratamiento del cáncer de vejiga hacia una forma más eficaz.

Conclusiones

Los autores enfatizan que los marcadores estudiados se influyen mutuamente para modificar el comportamiento tumoral, lo cual conlleva consecuencias sobre las estrategias terapéuticas. La expresión en forma conjunta de varios marcadores en los tumores de bajo grado o también en los pTa podría indicar la necesidad de un seguimiento más estricto y de una terapia más eficaz en un contexto de tumores considerados como de naturaleza menos agresiva.

5 - Tratamiento Locorregional del Carcinoma Hepatoceleular

Lencioni R

University Hospital Pisa, Pisa, Italia

[Loco-Regional Treatment of Hepatocellular Carcinoma]

Hepatology 52(2):762-773, Ago 2010

Las técnicas principales de tratamiento locorregional del carcinoma hepatocelular incluyen la ablación tumoral directa o la quimioembolización arterial transcáteter; su posible combinación con agentes sistémicos con propiedades antiangiogénicas y antiproliferativas podría revolucionar el pronóstico de esta enfermedad.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto cáncer más común y la tercera causa de muerte relacionada con cáncer. Se estima que su incidencia aumentará debido al incremento de los casos de hepatitis C. El CHC se puede detectar precozmente en las poblaciones de alto riesgo, y su tratamiento se basa en las características tumorales, hepáticas y el estado general del paciente. Si el tratamiento quirúrgico no es posible, puede recomendarse la ablación tumoral guiada por imágenes.

Pese a un buen programa de vigilancia, más de la mitad de los pacientes con CHC son diagnosticados cuando los tratamientos curativos ya no son factibles, y además, una gran proporción de los que reciben el tratamiento en etapas tempranas presenta recurrencias. En quienes se presentan con CHC multinodular, sin síntomas asociados con el cáncer, con conservación de la función hepática y sin signos de compromiso vascular o extrahepático (estadio intermedio de la clasificación de la *Barcelona Clinic Liver Cancer* [BCLC]) se indica la quimioembolización arterial transcáteter (QEAT). En los estadios más avanzados, se recomienda el tratamiento sistémico con sorafenib.

Las técnicas locorregionales guiadas por imágenes, como la ablación tumoral directa o la QEAT, son pilares del tratamiento del CHC, aunque la supervivencia a largo plazo no mejora sustancialmente, principalmente por las altas tasas de recurrencia de la enfermedad. La reciente incorporación de agentes que inhiben la proliferación celular del tumor y la angiogénesis ha promovido la investigación de la sinergia entre los procedimientos locorregionales y la terapia sistémica. Los autores de este artículo revisaron estos tratamientos y los fundamentos para su uso combinado.

Ablación tumoral guiada por imágenes

Este término se refiere a la aplicación tumoral directa de terapias térmicas o químicas para la erradicación o destrucción sustancial de tumores, y generalmente se realizan por vía percutánea. Últimamente se están investigando alternativas de ablación no térmicas ni químicas.

Ablación química

La principal técnica de ablación química es la inyección percutánea de etanol (IPE), que induce necrosis por coagulación resultante de deshidratación celular, desnaturalización proteica y oclusión química de pequeños vasos. Una alternativa, aunque poco usada, es la inyección de ácido acético.

Inyección de etanol. La IPE resulta útil para tratar los nódulos de CHC; estos suelen ser blandos y estar rodeados de tejido cirrótico firme, lo que favorece una difusión intralesional adecuada del etanol. El protocolo habitual

comprende 4 a 6 sesiones, bajo guía ecográfica. Si bien no hay estudios aleatorizados y controlados (EAC) que comparen esta técnica con el mejor tratamiento paliativo o el quirúrgico, estudios retrospectivos han señalado que pacientes con cirrosis estadio A de Child-Pugh y tumores en etapas tempranas tratados con IPE lograron tasas de supervivencia a 5 años del 47% al 53%.

Su limitación principal es la alta tasa de recurrencia local, de hasta el 33% con los tumores < 3 cm y de hasta el 43% con los > 3 cm. La ablación con etanol puede resultar incompleta por su distribución intralesional heterogénea, especialmente si existen tabiques, y su efecto limitado sobre la diseminación extracapsular. La reciente aparición de un nuevo dispositivo que consta de una aguja con múltiples puntas multiperforadas (QuadraFuse®; Rex Medica®, Coshohocken, PA) permitiría efectuar el tratamiento en una sola sesión.

Ablación térmica

Las técnicas de ablación térmica pueden clasificarse como terapias por hipertermia (ablación por radiofrecuencia, por microondas o por láser) o por hipotermia (crioablación), que producen la destrucción de las células tumorales. Para un resultado favorable, todo el volumen a tratar debe ser expuesto a las temperaturas citotóxicas.

Ablación por radiofrecuencia. El objetivo de la ablación por radiofrecuencia (ARF) es generar daño térmico tisular mediante el depósito de energía electromagnética. En el modo monopolar el paciente es parte de un circuito cerrado que incluye un generador de radiofrecuencia, una aguja que actúa como electrodo y un electrodo dispersor; en el tejido se crea un campo de energía alterno. Debido a la alta resistencia del tejido respecto de la del electrodo de metal, se produce una agitación de los iones que rodean a este tejido, que resulta en un aumento de temperatura local. Un factor importante para el éxito de esta terapia es lograr retirar todo el tejido tumoral más un margen libre adecuado de tumor. Hay cinco EAC que compararon la IPE con la ARF que verificaron mayor efectividad de esta última en el control local de la enfermedad, aunque no todos demostraron un efecto sobre la supervivencia. La supervivencia a largo plazo en los pacientes con CHC temprano tratados con ARF está influenciada por las distintas intervenciones, ya que alrededor del 80% de los casos presentarán recurrencias dentro de los 5 años que requerirán terapias adicionales. Sin embargo, tres metanálisis independientes demostraron que la ARF mejora la supervivencia frente a la IPE, especialmente en los tumores > 2cm. Las complicaciones graves alcanzaron una incidencia del 4.1% frente al 2.7% con IPE; aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, debe considerarse la relación riesgo-beneficio en cada caso particular.

Se informaron tasas de supervivencia a 5 años en los pacientes con CHC tempranos en estadio A de Child-Pugh tratados con ARF del 51% al 64%, y hasta del 76% en aquellos que cumplían los criterios del BCLC para el tratamiento quirúrgico, aunque debe tenerse en cuenta que la ARF no siempre logra una respuesta histopatológica completa, especialmente en los tumores grandes o de localización subcapsular.

Ablación por microondas. La ablación por microondas (AMO) es un término que engloba los métodos electromagnéticos que inducen la destrucción tumoral mediante dispositivos que generan frecuencias ≥ 900 kHz. El pasaje de las microondas produce rotaciones moleculares individuales rápidas, que generan y distribuyen calor. Esta técnica se está evaluando como alternativa a la ARF en el CHC. Sin embargo, sólo un EAC las comparó y no encontró diferencias significativas en cuanto a la eficacia, pero sí una

tendencia a favor de la ARF respecto de las tasas de recurrencias locales y complicaciones, aunque los autores destacan que desde la aparición de dicho estudio, la tecnología de la AMO ha avanzado considerablemente. La principal ventaja de este método es que el resultado no se afecta por los vasos localizados en la periferia del tumor.

Ablación por láser. La ablación por láser (APL) consiste en la aplicación de energía lumínica mediante fibras insertadas en el tejido tumoral, que provocan una necrosis por coagulación. No hay EAC que comparen esta técnica con alguna otra, y ha sido adoptada en pocos países. Un análisis multicéntrico retrospectivo reciente con 4 323 pacientes con CHC temprano informó una supervivencia a 5 años del 34% (pacientes con cirrosis estadio A de Child-Pugh).

Crioablación. Se trata de una técnica de aplicación limitada en el CHC, que utiliza una sonda enfriada con nitrógeno líquido que se introduce en el tumor y forma una esfera de hielo en la punta. Su principal complicación es el *crioshock*, que comprende falla multiorgánica, coagulopatía grave y coagulación intravascular diseminada.

Técnicas de ablación no térmica y no química

Estas técnicas, actualmente en investigación, incluyen la electroporación irreversible (EPI) y la terapia fotodinámica (TFD).

EPI. Esta técnica aumenta la permeabilidad de la membrana celular al cambiar el potencial transmembrana y permitir el ingreso de moléculas a través de poros nanométricos; esto resulta en la muerte celular. Su aplicación requiere anestesia general con algún bloqueante neuromuscular para evitar las contracciones musculares indeseadas. La EPI tiene la capacidad de delimitar claramente el tejido tumoral y demora segundos, en contraste con la ARF que puede demorar entre 20 minutos y horas; parece lograr una ablación completa de los vasos marginales, por lo que el calentamiento o enfriamiento tisular mediado por perfusión no sería un problema. La investigación preclínica ha arrojado resultados promisorios.

TFD. Esta técnica utiliza diodos que emiten luz para activar talaporfina sódica, una pequeña molécula farmacológica que tiene la capacidad de concentrarse en tumores cuando se administra por vía intravenosa; luego es activada por un emisor de luz, que se inserta por vía percutánea en el tumor. La activación del fármaco provoca la muerte celular por apoptosis mediante oxidación y oclusión vascular tumoral permanente. Las posibles ventajas de esta técnica son la planificación precisa de la zona de acción mediante el tiempo de iluminación y la fluencia, la independencia del tipo histológico y la localización tumoral, y su capacidad de tratar tumores únicos o múltiples en una sola sesión con sedación mínima. La tolerabilidad es buena, aunque debe prestarse atención a la fotosensibilidad cutánea. Algunos estudios con animales señalaron que la producción de grandes masas apoptóticas durante la terapia fotodinámica genera clones específicos del tumor de células T CD8+ que infiltran tumores distantes no tratados. El tratamiento con talaporfina sódica en el CHC se está evaluando en estudios clínicos de fase III.

Terapia transcáteter guiada por imágenes

Esta técnica consiste en el uso de la vía intravascular para administrar agentes terapéuticos, como drogas quimioterápicas, partículas para embolización o material radioactivo, los cuales se inyectan en el vaso nutricio del tumor para lograr una citorreducción gracias al depósito



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

de mayores concentraciones intralesionales. El término «transcatéter» diferencia estas técnicas de las de ablación, y el término «guiadas por imágenes», de la administración de quimioterapia mediante un puerto arterial intrahepático.

Quimioembolización

EL CHC tiene una alta tasa de angiogénesis; el fundamento de la QEAT es que la infusión intraarterial de un fármaco como la doxorubicina o el cisplatino seguida de la embolización de los vasos con partículas de gelatina u otros agentes embolizantes, logra un efecto citotóxico combinando grandes concentraciones del fármaco e isquemia.

QEAT convencional. La QEAT convencional consiste en la administración de una emulsión de antineoplásico y lipiodiol; sus beneficios fueron analizados en tres EAC, con resultados contradictorios. Sin embargo, un metanálisis de estos señaló que la supervivencia a 2 años mejoró significativamente respecto de lo observado con otros tratamientos conservadores. Un análisis de sensibilidad indicó beneficios con el uso de QEAT con cisplatino o doxorubicina, pero no con la embolización sola.

Según diversos trabajos, los buenos resultados dependerían de una selección adecuada de los pacientes. Es por esto que la QEAT se considera de elección en los casos de estadio intermedio de la clasificación del BCLC.

La tolerabilidad del tratamiento dependería del esquema de administración y su frecuencia, aunque no hay EAC que evalúen cuál es el esquema óptimo.

QEAT con microesferas liberadoras de fármacos. Un esquema ideal de QEAT debiera permitir una concentración máxima y sostenida del antineoplásico dentro del tumor con una mínima exposición sistémica y una oclusión vascular calibrada. Esto parece posible con la reciente aparición de microesferas embolizantes que pueden secuestrar clorhidrato de doxorubicina y liberarlo en forma sostenida y controlada a nivel tumoral.

Un estudio multicéntrico de fase II (PRECISION «V») con 201 pacientes tratados con esta técnica señaló una reducción significativa en la toxicidad hepática y los eventos adversos asociados con el fármaco respecto de la QEAT convencional con doxorubicina. Otro EAC también demostró la superioridad de la embolización con microesferas cargadas con un antineoplásico frente a microesferas embolizantes simples.

Radioembolización. La radioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento del CHC por la baja tolerancia a la radiación del hígado cirrótico. La radioembolización consiste en la infusión de microesferas que contienen sustancias radioactivas; la más utilizada es el ytrio-90 (⁹⁰Y). Las microesferas se concentran en la zona que alberga al tumor, por la hipervascularización que caracteriza el CHC, donde emiten radiación beta, de alta energía y baja penetración. El tratamiento puede ser aplicado incluso en presencia de trombosis de la vena porta. Hay dos contraindicaciones absolutas para su uso: un centellograma previo con macroagregados de albúmina ^{99m}Tc que indique la presencia de cortocircuito hepatopulmonar con la llegada de más de 30 Gy al pulmón en una infusión única o de hasta 50 Gy en infusiones múltiples; o la imposibilidad de evitar el depósito de las microesferas en el tracto digestivo, ya que existe el riesgo de colecistitis, úlceras gástricas, gastroduodenitis y neumonitis por radiación. Las toxicidades informadas incluyen fatiga, dolor, náuseas y vómitos.

Si bien numerosos estudios de cohortes y análisis retrospectivos han señalado la eficacia de la radioembolización en el tratamiento del CHC, no hay EAC

que la comparen con otras técnicas como la QEAT en estadios intermedios o con sorafenib en estadios avanzados.

Sinergias y estrategias combinadas

Los tratamientos locorregionales guiados por imágenes se han combinado con otros en diversas circunstancias; por ejemplo, el tratamiento intervencionista en pacientes que aguardan un trasplante es evitar la progresión tumoral si la demora es > 6 meses, el uso combinado de terapias transcatéter y técnicas de ablación en CHC de tamaño intermedio (3 a 7 cm), el uso de QEAT seguida de ARF para limitar la pérdida de calor por el enfriamiento tisular mediado por perfusión y aumentar los efectos de la ARF, o el uso de QEAT con microesferas liberadoras de fármacos luego de ARF para aumentar el grado de necrosis tumoral en la periferia. Sin embargo, no hay EAC que comparen estas combinaciones con cada técnica por separado.

La mayor limitación de los tratamientos locorregionales es la alta tasa de recurrencia tumoral. Luego de la ablación local de un CHC en estadio temprano, la recurrencia es > 80% a 5 años. Las recurrencias que ocurren en los 2 primeros años responderían a la diseminación del tumor original, mientras que las posteriores, a la presencia de tumores metacrónicos. En los pacientes con CHC multinodulares en estadios intermedios tratados con QEAT, la progresión o recurrencia tumorales son casi inevitables. Diversos EAC informaron respuestas sostenidas > 3 a 6 meses en sólo el 28% al 35% de los participantes, y no encontraron beneficios en términos de supervivencia en quienes no respondieron. La tasa de supervivencia a 3 años apenas alcanzó un 26% a un 29%.

En los pacientes con CHC en estadios avanzados, sin posibilidad de tratamiento quirúrgico o locorregional, se ha propuesto el uso de sorafenib, un inhibidor de quinasas con propiedades antiangiogénicas y antiproliferativas. Este agente demostró prolongar la supervivencia global y la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión radiológica en comparación con el placebo. Si bien los estudios sólo demostraron su eficacia en CHC en estadios avanzados, no se descarta su utilidad en casos menos avanzados, como terapia adyuvante o en combinación con QEAT.

La recurrencia tumoral, especialmente luego de la QEAT, se caracteriza por una alta producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y, por ende, de angiogénesis. De hecho, la QEAT induce la expresión del VEGF en el tejido neoplásico residual, así como la de otros factores angiogénicos. Según estos datos, la combinación de QEAT con fármacos con propiedades antiangiogénicas parece razonable. La disponibilidad de microesferas liberadoras de fármacos, que aseguran una mínima exposición sistémica a quimioterapia al momento de la QEAT, es una combinación atractiva.

Los primeros estudios que evalúan la combinación de terapias locorregionales y sistémicas dirigidas a blancos moleculares ya están en marcha y sus resultados podrían revolucionar el tratamiento del CHC.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/119109

6 - Pronóstico de las Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama Asociado con la Gestación: Un Estudio Pareado de Casos y Controles

Moreira W, Carvalho Brandão E, Figueiredo Antunes C y colaboradores

Hospital da Santa Casa de Misericórdia, Belo Horizonte, Brasil

[Prognosis for Patients Diagnosed with Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Paired Case-Control Study]

São Paulo Medical Journal 128(3):119-124, May 2010

El embarazo confiere un pronóstico sumamente desfavorable al cáncer de mama, independientemente de otros factores. La supervivencia global de las mujeres con cáncer de mama diagnosticado durante la gestación es significativamente más breve en comparación con la de las enfermas no embarazadas.

El cáncer de mama asociado con la gestación (CMG) es el que se diagnostica durante el embarazo y hasta un año después del parto. En los Estados Unidos, la prevalencia del CMG es de 1 en 3 000 a 1 en 10 000 embarazos; en Canadá, la incidencia es algo mayor. Según un estudio, la incidencia del CMG es del 0.2% al 3.8% y parece estar en aumento en relación con los embarazos más tardíos (después de los 30 años) y con el mayor índice de detección de la neoplasia en las mujeres jóvenes.

Uno de los primeros estudios que sugirió la asociación adversa entre el embarazo y la evolución del CMG data de 1954. En el trabajo mencionado, menos del 20% de las mujeres con CMG sobrevivieron más de 5 años después del diagnóstico. Otro grupo sugirió que el retraso diagnóstico y terapéutico y la naturaleza más agresiva del cáncer serían los principales factores que contribuyen con el pronóstico desfavorable de la neoplasia durante el embarazo y la lactancia. Otras investigaciones mostraron los mismos resultados, inclusive después de tener en cuenta el compromiso ganglionar axilar y el tratamiento del tumor primario.

Por el contrario, los hallazgos de otros estudios no fueron coincidentes; en un trabajo, sólo el compromiso de los ganglios axilares fue un factor predictivo pronóstico significativo; más aún, al considerar el estadio de la neoplasia no se encontraron diferencias sustanciales en la evolución del cáncer de mama en embarazadas y no embarazadas. En otra investigación, la mediana de la supervivencia y de la supervivencia global fue similar en un grupo de embarazadas y uno de pacientes no gestantes con el mismo tipo de tumor. El propósito de los autores en el presente estudio retrospectivo fue establecer las características epidemiológicas y clínicas de las pacientes de Brasil con CMG.

Objetivos

El objetivo de la investigación fue comparar el CMG y el cáncer de mama en mujeres no embarazadas (grupo control), en relación con el tiempo hasta el diagnóstico, las características de la neoplasia y la mortalidad.

La investigación tuvo un diseño retrospectivo y longitudinal; el grupo de pacientes con CMG incluyó mujeres con diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo o hasta 12 meses después del parto o del aborto; el grupo control estuvo integrado por mujeres con tumores de las mismas características pero sin relación con la gestación. A partir de la información proporcionada por el *Immunotherapy and Antiplastic Chemotherapy Center* y por el *Clinical Oncology Service, Hospital de Santa Casa de Misericórdia*, Minas Gerais, Brasil se identificaron los casos entre 1980 y 2000.

En el análisis se compararon 87 pacientes con CMG y 252 controles, comparables a los casos en términos de la institución en la cual recibieron asistencia, de la edad y del año de registro.

Se tuvieron en cuenta el grado de la neoplasia, la histología del tumor, el tamaño de la lesión primaria, el compromiso de los ganglios axilares, la presencia de metástasis a distancia, la expresión de receptores para estrógenos y progesterona y el intervalo transcurrido entre el diagnóstico y el primer tratamiento. El pronóstico se valoró mediante la duración de la supervivencia global. En el análisis estadístico se aplicaron métodos de Kaplan-Meier, de Mantel-Cox y de *chi* cuadrado.

Resultados

Se identificaron 1 521 pacientes de 45 años o menos con cáncer de mama, 93 de ellas con CMG (6.1%). El análisis abarcó 87 enfermas embarazadas y 252 mujeres para el grupo control.

Los autores recuerdan que hasta un 20% de casos sin la información completa es aceptable. Sin embargo, en el estudio no se dispuso de datos sobre la malignidad del tumor y sobre el estado hormonal en más del 20% de las enfermas. Debido a que no se observaron diferencias entre los grupos al incluir o al excluir los casos sin la información completa, las dos variables fueron tomadas en cuenta en el análisis estadístico y los casos con falta de datos se evaluaron en forma separada.

Se comprobaron diferencias importantes en las enfermas con CMG y las del grupo control en relación con el tamaño del tumor primario, el compromiso de los ganglios axilares, la presencia de metástasis a distancia y la duración de la sintomatología antes del diagnóstico.

En el 26.3% (89 de 339) no se dispuso de información acerca de la evolución de la enfermedad: 24.1% (21 de 87) en el grupo con CMG y 26.9% (68 de 252) en el grupo control. Nueve y 18 pacientes, respectivamente, fueron internadas durante la fase final de la enfermedad y fueron dadas de alta a pedido de los familiares, un fenómeno habitual en la década de 1980 y a principios de la década de 1990. Si bien no se dispuso de datos certeros, las estimaciones indican que el 73.6% (64 de 87) de las mujeres con CMG y que el 59.1% (149 de 252) de las pacientes del grupo control fallecieron por el cáncer de mama ($p < 0.05$).

Entre las 62 pacientes restantes (18.2%; 62 de 339) con evolución desconocida, 21 fueron seguidas durante 60 meses o más (8 fueron controladas 120 meses o más). Por lo tanto, no se dispuso de datos en 41 mujeres (12.1%) seguidas durante menos de 60 meses. Debido a la dificultad para el análisis, las enfermas que fueron dadas de alta y en quienes no se conoció la evolución se consideraron «perdidas» o «gravemente enfermas».

La diferencia en la supervivencia entre las mujeres con CMG y el grupo control fue muy significativa ($p < 0.005$). La mediana de la supervivencia global en las mujeres con CMG fue de 30.1 meses, mientras que en el grupo control fue de 53.1 meses. La supervivencia global a los 5 años fue del 29.7% y del 47.3%, respectivamente; los porcentajes a los 10 años fueron del 19.2% y del 34.8%, en igual orden. En conjunto, los resultados confirman que el pronóstico del cáncer de mama es significativamente más adverso cuando aparece en la gestación.

El análisis de variables únicas reveló que la histología del tumor ($p = 0.004$), el tamaño de la lesión primaria



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

($p = 0.057$), las metástasis a distancia ($p = 0.022$), el grado de la neoplasia ($p = 0.005$), el estado hormonal de los receptores ($p = 0.003$) y el intervalo entre los primeros síntomas y el diagnóstico ($p = 0.009$) fueron factores predictivos independientes de la supervivencia.

Los factores asociados con la supervivencia global fueron el tamaño de la lesión primaria, las metástasis a distancia y el grado de malignidad del tumor. El embarazo se asoció con una reducción significativa de la supervivencia de las mujeres jóvenes (45 años o menos) con cáncer de mama, independientemente de otros factores.

En un análisis posterior, la supervivencia global se evaluó en dos modelos que consideraron tres subgrupos de enfermas con CMG; en el primer modelo se comparó la evolución de las pacientes con diagnóstico en el embarazo en comparación con aquellas con diagnóstico 0 a 6 meses después del parto y con las mujeres en quienes el cáncer se detectó entre los 6 y los 12 meses posteriores al parto; en el segundo modelo se comparó el grupo con diagnóstico durante la gestación o entre los 0 y 6 meses posteriores al parto respecto de las pacientes con diagnóstico 6 a 12 meses después del parto. No se encontraron diferencias significativas entre los 2 modelos; por lo tanto, el momento del diagnóstico del cáncer en relación con el parto no parece afectar el pronóstico.

Discusión

En la presente investigación, las pacientes con CMG se compararon con los controles correspondientes según la institución, el año de registro y la edad. El año de registro se consideró con la finalidad de que la información relacionada con la metodología diagnóstica, con los sistemas de clasificación y con el tratamiento fuese lo más homogénea posible.

Los hallazgos del estudio confirman el pronóstico sumamente desfavorable del cáncer de mama que se diagnostica durante el embarazo, en comparación con las pacientes con cáncer de mama de la misma edad, no embarazadas. El pronóstico tan adverso en este grupo de enfermas se conoce desde 1943 cuando un grupo sugirió que debido a la gran malignidad de la neoplasia durante la gestación y la lactancia, la cirugía no sería una opción válida de tratamiento. El concepto de no operar a estas enfermas se mantuvo durante muchos años.

Los autores de una revisión de 700 pacientes sugirieron que la evolución tan desfavorable obedecería al retraso diagnóstico y en el tratamiento. Otro grupo encontró que la incidencia de compromiso ganglionar axilar y que la falta de expresión de receptores hormonales eran fenómenos más frecuentes en las embarazadas y durante la lactancia en comparación con los controles. Sin embargo, en dicha oportunidad no se incluyeron análisis de variables múltiples, de modo tal que la interpretación final de los resultados es difícil.

Un estudio más reciente en 797 enfermas con CMG y 4 177 controles concluyó que el embarazo agrava significativamente el pronóstico de la neoplasia; otros trabajos posteriores confirmaron estas conclusiones.

El embarazo, recuerdan los autores, se caracteriza por una elevada concentración de estrógenos, un factor de riesgo de aparición de cáncer; aunque es posible que otros elementos también contribuyan al aumento del riesgo, estos todavía no han sido identificados.

En el presente trabajo se analizó la influencia independiente de diversos factores, entre ellos, el intervalo entre los primeros síntomas y el momento del diagnóstico, la histología del tumor, el tamaño de la lesión primaria, la presencia de metástasis a distancia y el grado de malignidad.

La supervivencia global se asoció independientemente con el tamaño del tumor primario, con el grado de malignidad, con las metástasis a distancia y con el embarazo. En cambio, el intervalo entre los primeros síntomas y el diagnóstico y entre el diagnóstico y el tratamiento no influyeron en el pronóstico de forma tal que no se confirman los hallazgos encontrados por otros grupos. Cabe destacar, sin embargo, que el diagnóstico de cáncer de mama es más difícil en las mujeres de menos de 40 años por las características del tejido tumoral a esta edad.

Conclusiones

Aunque se requiere más investigación, los resultados del presente estudio confirman los hallazgos de trabajos anteriores: la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo es significativamente más breve que la correspondiente a sus pares con cáncer de mama, no embarazadas. Más aún, la gestación conferiría un pronóstico sumamente desfavorable en esas enfermas, independientemente de otros factores de riesgo, añaden por último los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119107

7 - Estudio Multicéntrico de Fase II de S-1 en Pacientes con Carcinoma Metastásico de Células Renales Refractario a Citoquinas

Naito S, Eto M, Akaza H y colaboradores

Kyushu University, Fukuoka y otros centros participantes; Japón

[Multicenter Phase II Trial of S-1 in Patients with Cytokine-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma]

Journal of Clinical Oncology 28(34):5022-5029, Dic 2010

La monoterapia con S-1 se asocia con buena tolerabilidad y eficacia en sujetos con carcinoma metastásico de células renales refractario a la terapia con citoquinas. Asimismo, la cuantificación de los niveles tumorales de ARNm de la timidilato sintasa, previos al tratamiento, podría tener valor predictivo en relación con la respuesta a la terapia.

El carcinoma de células renales se caracteriza por la resistencia a los citotóxicos. Hasta 2005, el interferón y la interleuquina 2 eran las únicas alternativas terapéuticas para los pacientes con carcinoma metastásico de células renales (CMCR). Si bien la mayor parte de las nuevas investigaciones se ha enfocado en otras alternativas, como los antagonistas de los factores angiogénicos, se requieren avances en términos de productos quimioterápicos con diferentes mecanismos de acción.

En este contexto, se menciona S-1, una formulación que se administra por vía oral en la que se combinan tegafur, 5-cloro-2,4-dihidropiridina (CDHP) y oxonato de potasio en una proporción molar de 1:0.4:1. Mientras que el tegafur es una prodroga del 5-fluorouracilo (5-FU), la CDHP es un inhibidor competitivo de la dihidropirimidina deshidrogenasa, que forma parte de las vías metabólicas de degradación del 5-FU. Por su parte, el oxonato de potasio actúa mediante la inhibición de la fosforilación del 5-FU en el tubo digestivo, por lo cual reduce su toxicidad gastrointestinal.

En un estudio piloto en el que participaron sujetos con CMCR refractario al tratamiento con citoquinas ($n = 20$), la

terapia con S-1 se asoció con una tasa de respuesta de 15% y un perfil aceptable de toxicidad. Sobre la base de esa información, se presentan los resultados de un ensayo multicéntrico de fase II en el que se administró S-1 como monoterapia en pacientes con CMCR refractario.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio de fase II, de diseño abierto, no aleatorizado y multicéntrico, en el que participaron pacientes con CMCR, de origen japonés, en los que se había efectuado una nefrectomía, con falta posterior de respuesta terapéutica ante al menos un esquema de inmunoterapia o bien con contraindicaciones para el uso de citoquinas. Se definió como criterio principal de valoración, la tasa de respuesta objetiva (TRO) y se consideraron criterios secundarios, la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia general y la seguridad.

Se incluyeron sujetos adultos, en buen estado general, con una expectativa de vida superior a los 3 meses. Fueron excluidos los individuos que habían recibido quimioterapia o radioterapia, así como los pacientes tratados con medicamentos con interacciones reconocidas con S-1 (fenitoína, warfarina, flucitosina) o con antecedentes de hipersensibilidad a fármacos, metástasis cerebrales o comorbilidades graves.

Se administró S-1 por vía oral durante 4 semanas consecutivas, con periodos de descanso de 2 semanas. Los ciclos se repitieron cada 6 semanas hasta confirmar la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de toxicidad inaceptable o el abandono del tratamiento. La dosis administrada fue de 80 mg/día, 100 mg/día o 120 mg/día en función de una superficie corporal menor de 1.25 m², entre 1.25 y 1.5 m² o por encima de 1.50 m², en orden respectivo. Se definió como umbral para la TRO un nivel de 5% para la hipótesis nula y un nivel de 17.5% para la hipótesis alternativa, sobre la base de los resultados de un primer estudio piloto de fase II.

Por otra parte, se llevaron a cabo análisis farmacogenómicos sobre las muestras de nefrectomía radical. Se aislaron ARN mensajero (ARNm) y ADN complementario para cuantificar la expresión de genes, que se convirtió a valores logarítmicos para el análisis estadístico. Se definió como significativo un valor de $p < 0.05$ en dos dimensiones.

Resultados

Se incluyeron 45 pacientes procedentes de 19 centros entre abril de 2006 y mayo de 2007. Los diagnósticos histológicos fueron carcinoma de células claras (82.2%; $n = 37$) y carcinoma papilar (17.8%; $n = 8$). Los principales órganos afectados por metástasis fueron los pulmones, los ganglios linfáticos y el hígado.

La dosis inicial de S-1 fue de 80 mg/día en 3 pacientes (6.7%), 100 mg/día en 16 participantes (35.6%) y 120 mg diarios en otros 26 sujetos (57.8%). La mediana del número de ciclos administrados se estimó en 5. De acuerdo con los autores, 11 participantes presentaron respuesta parcial para una TRO de 24.4%, mientras que otros 28 individuos se caracterizaron por enfermedad estable, en tanto que en los 6 pacientes restantes se observó progresión de la enfermedad. En relación con los órganos comprometidos, la tasa de respuesta a nivel pulmonar, linfático y hepático se estimó en 28.6%, 18.85 y 10%, en el mismo orden. La mediana de la tasa de control de la enfermedad (respuesta completa sumada a las respuestas parciales o a la presencia de enfermedad estable por al menos 28 días) se calculó en 86.7%.

Cuarenta participantes presentaron cierto nivel de reducción tumoral durante el estudio, en comparación con

los valores iniciales. En los análisis de subgrupos se verificó que las tasas de respuesta fueron similares en las tres categorías de riesgo definidas por los criterios del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, mientras que la respuesta fue mayor entre los individuos con carcinoma de células claras en relación con aquellos con carcinoma papilar. Al considerar la totalidad del grupo de estudio, la mediana de la SLP fue de 9.2 meses, con una tasa de supervivencia de 84.1% para el primer año y de 66.8% para los 2 primeros años. No fue posible calcular la mediana de supervivencia general para la mediana de seguimiento de 21.7 meses.

En relación con los efectos adversos, todos los pacientes presentaron al menos una reacción adversa relacionada con S-1, si bien en la mayor parte de los casos se trató de efectos leves a moderados. Sólo en un caso se describieron reacciones adversas de grado 4 (astenia, neutropenia). Se requirió la reducción de la dosis en el 26.7% de los participantes ($n = 12$) y se interrumpió el tratamiento como consecuencia de los efectos adversos en el 20% de los casos ($n = 9$). La causa más frecuente de ambos procesos fueron los eventos gastrointestinales. No se comprobaron casos de mortalidad relacionados con este tratamiento.

En otro orden, los autores aseguran que la expresión del ARNm de la timidilato sintasa (TS) fue significativamente menor en las muestras tisulares de los pacientes con respuesta al tratamiento en comparación con los individuos con progresión o enfermedad estable ($p = 0.048$). Por el contrario, no se identificaron diferencias relacionadas con la respuesta al tratamiento cuando los participantes fueron estratificados de acuerdo con la expresión de los genes de la dihidropirimidina deshidrogenasa, la orotato fosfo-ribosil-transferasa, la timidina fosforilasa y la timidina quinasa tipo 1. Del mismo modo, no se reconocieron diferencias de significación estadística en la respuesta tumoral entre los individuos de alto o bajo riesgo para la expresión de los diferentes genes, si bien se confirmó una tendencia no significativa a una mejor respuesta en sujetos con menor expresión de la TS ($p = 0.121$). Por otra parte, la SLP fue significativamente superior entre los individuos con menor expresión de ARNm de la TS ($p = 0.006$), aunque no se describieron diferencias en términos de supervivencia cuando los participantes fueron divididos en función de la expresión de los genes restantes.

Discusión y conclusiones

Los investigadores señalan que, en este estudio de fase II de evaluación de la eficacia y la seguridad de la monoterapia con S-1 en sujetos con CMCR refractario a la terapia con citoquinas, se verificó una TRO de 24.4%, con un límite inferior del intervalo de confianza del 95% que excedió el umbral mínimo.

Entre los fármacos antitumorales más estudiados para el tratamiento del carcinoma de células renales se destacan las fluoropirimidinas, como monoterapia o en combinación con citoquinas, pero no se han descrito resultados favorables. Del mismo modo, suele indicarse sorafenib en los sujetos con CMCR refractario, aunque se ha publicado una TRO de 14.9% con una mediana de SLP de 7.8 meses para esta alternativa terapéutica. En el presente análisis, S-1 se asoció con mejor respuesta y menor toxicidad en comparación con los datos señalados para las fluoropirimidinas o el sorafenib, si bien no se efectuó una comparación directa con esos



fármacos. La tasa general de control de la enfermedad se estimó en 86.7%, aunque se reconoce que no es posible comparar estos valores con los de otros ensayos en los cuales se utilizaron diferentes métodos de evaluación. La obtención de una mejor respuesta general y la reducción de los efectos adversos gastrointestinales se atribuyen a la utilización de CDHP y de oxonato de potasio, respectivamente.

En otro orden, la mediana de la supervivencia de los pacientes japoneses con CMCR puede duplicar la de los individuos europeos o estadounidenses, como consecuencia probable de disparidades étnicas o del diagnóstico más precoz de las metástasis, entre otros factores. Así, los autores no descartan que los buenos resultados del presente análisis se deban a su realización en pacientes de origen japonés. Por otra parte, dado que 4 de los 6 individuos que habían recibido sorafenib o sunitinib como terapia previa presentaron respuesta parcial, se estima que S-1 podría representar una alternativa terapéutica ante la falta de respuesta a estos tratamientos.

Se señala que la toxicidad de S-1 se consideró aceptable y similar la de las terapias moleculares dirigidas. En virtud de que el mecanismo de acción y la incidencia de los efectos adversos de S-1 difieren de la informada para esos tratamientos, se presume que S-1 podría administrarse en forma combinada con estos fármacos.

Además, los expertos mencionan que, según publicaciones previas, los tumores con menor expresión de TS se asociaron con mejor respuesta y mayor supervivencia en pacientes con cáncer gástrico tratados con S-1. En el presente estudio, la expresión del ARNm de la TS fue significativamente menor en los individuos con respuesta al tratamiento, sin diferencias en relación con otros genes evaluados. Asimismo, un nivel de expresión del ARNm de la TS por debajo de la mediana se asoció con mayor SLP y tasas de respuesta más elevadas. Se requiere la realización de estudios prospectivos y aleatorizados para confirmar la utilidad del nivel intratumoral de ARNm en sujetos con CMCR como marcador pronóstico. Por otra parte, con el objetivo de incrementar la eficacia, los autores manifiestan que se encuentra bajo evaluación la posibilidad de la combinación de S-1 con sorafenib o gemcitabina en futuros estudios.

En este contexto, concluyen que la monoterapia con S-1 se asocia con buena tolerabilidad y eficacia en sujetos con CMCR refractario a la terapia con citoquinas. Asimismo, la cuantificación de los niveles tumorales de ARNm de la TS previos al tratamiento podría tener un valor predictivo en relación con la respuesta a la terapia con S-1.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120592

8 - Tumores de la Vesícula y del Epitelio Biliar

Katabi N

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

[Neoplasia of Gallbladder and Biliary Epithelium]

Archives of Pathology & Laboratory Medicine 134(11):1621-1627, Nov 2010

Los tumores vesiculares y del epitelio biliar son morfológicamente muy variados; en ocasiones, el análisis inmunohistoquímico puede ser de gran ayuda para diferenciar los adenocarcinomas primarios de las lesiones metastásicas.

El diagnóstico de los tumores de la vesícula y del epitelio biliar es difícil; sin embargo, estas neoplasias se detectan cada vez con mayor frecuencia, en parte como consecuencia de los avances tecnológicos.


En la presente revisión, la autora resumió los hallazgos morfológicos principales que ayudan a establecer el diagnóstico de estos tumores e hizo especial hincapié en los criterios diagnósticos y en el diagnóstico diferencial.

Metaplasia y displasia de la vesícula

El carcinoma sería el paso final de un proceso evolutivo que incluye la metaplasia y la displasia. La metaplasia es común en las lesiones inflamatorias crónicas y puede asociarse con displasia y carcinoma. En el tracto biliar puede aparecer metaplasia gástrica o intestinal; la primera de ellas es la forma más frecuente: se detecta en aproximadamente el 50% de las vesículas extirpadas por colecistitis crónica o colelitiasis. Puede adoptar un patrón lobular o difuso. La metaplasia gástrica simula la mucosa del antro o del píloro; en este último caso, las lesiones pueden no distinguirse del adenoma de las glándulas pilóricas. Habitualmente se considera un límite arbitrario de 5 mm para diferenciar estos dos tipos de lesiones.

La metaplasia intestinal se observa en aproximadamente el 30% de las vesículas extirpadas; la frecuencia de metaplasia intestinal aumenta en relación con la edad y la duración de la enfermedad vesicular. En las etapas avanzadas, la metaplasia intestinal se caracteriza por la presencia de células columnares o caliciformes con un borde en cepillo; también pueden observarse células endocrinas y de Paneth. La presencia de pseudoestratificación basal y la ausencia de atipia importante son hallazgos que sugieren metaplasia y no displasia. La metaplasia escamosa es un tipo especial de metaplasia, por lo general asociado con litiasis, que puede evolucionar a displasia o carcinoma de células escamosas.

La displasia del tracto biliar es una lesión preinvasiva; se comprueba en el 40% al 60% de los pacientes con carcinoma invasivo, en el 30% de los sujetos con colangitis esclerosante y, accidentalmente, en el 1% al 3.5% de las muestras vesiculares. La edad promedio de los pacientes con displasia de bajo grado es de 50 años y aumenta en relación con la malignidad de la lesión –60 años en el caso del carcinoma invasivo–. A diferencia de los adenomas y las neoplasias papilares, la displasia no suele detectarse macroscópicamente ni en los estudios de imágenes; microscópicamente, suele ser un hallazgo. En la displasia hay proliferación desordenada atípica del epitelio cuboide o columnar, con pérdida de la polaridad y pseudoestratificación. La displasia de bajo grado se caracteriza por el agrandamiento leve de los núcleos, por la pseudoestratificación leve y por la presencia de irregularidades nucleares mínimas, mientras que en la

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

displasia de alto grado hay agrandamiento nuclear sustancial, nucléolos prominentes, mitosis, hiper cromasia nuclear y pérdida de la polaridad. El carcinoma *in situ* se incluye en el espectro de las lesiones displásicas de alto grado. Sin embargo, se lo suele clasificar como pTis según el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer*.

La displasia de células escamosas/carcinoma *in situ* de células escamosas es una forma de neoplasia preinvasiva que ocasionalmente puede encontrarse en la vesícula.

Todavía no se conoce con precisión el comportamiento biológico de la displasia vesicular ya que por lo general es un hallazgo accidental observado en asociación con el carcinoma invasivo. Por ende, señala la experta, cuando se detecta displasia debe efectuarse un estudio microscópico lo más extenso posible, mejor aun de la totalidad de la vesícula. Además, estos pacientes deben ser controlados rigurosamente porque tienen mayor riesgo de presentar neoplasia biliar multifocal. En cambio, aquellos con displasia vesicular sin carcinoma invasivo y sin compromiso de los márgenes se consideran curados.

Diagnóstico diferencial de la displasia vesicular

La atipia nuclear leve y la hiper cromasia pueden observarse en el epitelio biliar inflamado, de manera tal que la distinción con la displasia muchas veces es difícil. La presencia de inflamación aguda (neutrófilos intraepiteliales) sugiere un proceso reactivo; más aún, añade la experta, se debe ser muy cauteloso a la hora de diagnosticar displasia en presencia de inflamación aguda o ulceración. Las características de la cromatina, los nucléolos y la polaridad son algunos de los hallazgos útiles para diferenciar entre la displasia y la atipia reactiva. Asimismo, algunas observaciones microscópicas pueden ser de ayuda para distinguir el carcinoma invasivo de la displasia que se extiende hacia los senos de Rokitansky-Aschoff.

Adenomas y lesiones papilares

El 0.3% al 0.5% de las vesículas extirpadas por colelitiasis o colecistitis presenta adenomas, habitualmente asintomáticos. Las ecografías más frecuentes se han asociado con aumento de la detección de las lesiones vesiculares polipoides. Los adenomas pueden encontrarse en sujetos de cualquier edad pero son más comunes en las mujeres de mediana edad. En el 50% de los casos se asocian con colelitiasis. Por lo general, ocupan el cuerpo o el fondo de la vesícula. Muy rara vez se asocian con el síndrome de Gardner o de Peutz-Jeghers. Habitualmente, los adenomas son intraluminales y forman pólipos o nódulos; pueden ser pedunculados o sésiles, únicos o multifocales. Los adenomas suelen tener menos de 2 cm y según la arquitectura se los clasifica en tubulares, papilares y tubulopapilares. Los adenomas de mayor tamaño y los que tienen un patrón papilar tienen más riesgo de transformación maligna. También se los puede clasificar según la similitud histológica con las diferentes regiones del tracto gastrointestinal: simil glándulas pilóricas, simil intestino y adenomas biliares. Los primeros son los más comunes en la vesícula y extremadamente raros en el tracto biliar extrahepático. Todos los adenomas deben considerarse lesiones displásicas a pesar de que tengan una apariencia bien diferenciada.

Los adenomas de tipo intestinal tienen características similares a las de la mucosa colónica; las lesiones pueden ser tubulares o papilares y la magnitud de la displasia suele ser mayor en comparación con la que se observa en los adenomas de las glándulas pilóricas. Por último, el adenoma de tipo biliar es el menos caracterizado; por lo general, presenta displasia de alto grado. La presencia de adenomas

—independientemente del tipo— obliga al estudio de toda la vesícula para descartar carcinoma oculto invasivo.

La papilomatosis se caracteriza por lesiones predominantemente papilares extensas y multifocales que por lo general se localizan en los conductos extrahepáticos. La papilomatosis se asocia con elevado índice de recurrencia y de carcinoma invasivo. En algunos casos se han descrito metástasis a pesar de la ausencia de displasia de alto grado.

Adenocarcinoma de los conductos biliares y de la vesícula

El adenocarcinoma biliar puede ser un colangiocarcinoma intrahepático (periférico), un colangiocarcinoma extrahepático de los conductos biliares o un carcinoma de la vesícula. Algunos grupos han propuesto clasificar los adenocarcinomas de los conductos biliares extrahepáticos según su localización en el tercio superior (hilio), en el tercio medio o en el tercio inferior.

Los carcinomas de los conductos biliares por lo general aparecen en personas de edad avanzada. Los colangiocarcinomas intrahepáticos son igual de frecuentes en los hombres y en las mujeres, mientras que los extrahepáticos son más habituales en los hombres. La colangitis esclerosante primaria, la colitis ulcerosa, la hepatolitiasis, los quistes del colédoco, la enfermedad de Caroli y el tabaquismo son algunos de los factores que aumentan el riesgo de colangiocarcinomas intrahepáticos y extrahepáticos.

Las lesiones periféricas por lo general son asintomáticas hasta que están en estadios avanzados; en cambio, los pacientes con tumores extrahepáticos suelen presentar obstrucción biliar en forma relativamente precoz. Los colangiocarcinomas intrahepáticos (periféricos) tienen características morfológicas muy variadas y pueden simular los adenocarcinomas de otros órganos. Por el contrario, los colangiocarcinomas del hilio y de los conductos extrahepáticos simulan los tumores del tracto pancreatobiliar.

Los carcinomas de la vesícula son más comunes en las mujeres de mediana edad. También son más frecuentes en ciertos países de América Latina. Igualmente, en los EE.UU., los cánceres de la vesícula son más comunes en los sujetos de origen hispanico. En el 80% de los casos se asocian con litiasis, mientras que el 20% de los pacientes tiene vesícula en porcelana. El 60% surge en el fondo; histológicamente, la mayoría son adenocarcinomas de tipo pancreatobiliar con grado variable de diferenciación. Los adenocarcinomas bien diferenciados pueden ser difíciles de distinguir de los senos de Rokitansky-Aschoff; la desmoplasia, la atipia citológica, las mitosis y la necrosis intraglandular orientan hacia el diagnóstico de carcinoma. La hiperplasia adenomiomatosa también se parece a los adenocarcinomas bien diferenciados.

Los carcinomas vesiculares suelen expresar los mismos antígenos que los carcinomas de los conductos biliares (intrahepáticos y extrahepáticos) y que los carcinomas pancreáticos: la citoqueratina (CK) 7 casi siempre es positiva y la CK 20 puede ser positiva, especialmente en los carcinomas de los conductos extrahepáticos. Los tumores también expresan fuertemente el antígeno carcinoembrionario (CEA), el carbohidrato CA19-9, el B72.3, el MUC1 y el MUC5AC.

Adenocarcinomas en las biopsias hepáticas: lesiones metastásicas o primarias

Los adenocarcinomas de páncreas, colon, tracto gastrointestinal superior, pulmón, mama u otros órganos suelen ocasionar metástasis hepáticas que simulan los colangiocarcinomas. A veces, los hallazgos

anatomopatológicos ayudan a establecer el diagnóstico. Los antecedentes clínicos, la edad, el sexo y las características radiográficas son otros elementos útiles en este sentido. El análisis inmunohistoquímico que permita identificar la expresión de la CK7, CK20, CDX2, factor 1 de transcripción tiroideo (TTF-1) y receptores de estrógenos y de progesterona en las mujeres o antígeno prostático específico en los hombres es particularmente útil en este sentido. También puede evaluarse la expresión de tripsina (tumores pancreáticos) y cromogranina y sinaptofisina (para la detección de los tumores neuroendocrinos). Los adenocarcinomas metastásicos de la vesícula, el páncreas y el tracto gastrointestinal superior habitualmente son CK7 positivos, con perfil inmunohistoquímico semejante al de los colangiocarcinomas. Algunos inmunofenotipos son bastante específicos para ciertos adenocarcinomas metastásicos. Sin embargo, señala la experta, en ocasiones la morfología y el patrón inmunohistoquímico son inespecíficos.

Diagnóstico diferencial de las lesiones hepáticas glandulares atípicas

Las lesiones biliares benignas –hamartomas de los conductos biliares, adenomas de los conductos biliares y proliferación ductular biliar reactiva– pueden ser difíciles de diferenciar de los adenocarcinomas metastásicos. No obstante, esta distinción es crucial en términos terapéuticos y para la estadificación tumoral. Los hamartomas de los conductos biliares son malformaciones que pueden aparecer esporádicamente o en el contexto de la enfermedad poliquística del hígado. Suelen tener menos de 0.5 cm, son blancos o grises y tienen forma irregular. Los adenomas son menos frecuentes que los hamartomas y, por lo general, tienen menos de 2 cm. La proliferación ductular biliar es un proceso reactivo que puede aparecer en hígados cirróticos o sin cirrosis. Las lesiones benignas de los conductos biliares no suelen expresar los antígenos B72.3, CEA, mesotelina y p53, mientras que el 60% de los adenocarcinomas expresa estos antígenos en combinación con la pérdida de la expresión del antígeno nuclear Dpc4, concluye la autora.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/resiic.php/119103

9 - La Precisión de la Biopsia Bronquial para Determinar el Tipo Celular en el Cáncer Pulmonar Primario

Soler Cataluña J, Perpiñá M, París F y colaboradores

Hospital Universitario La Fe de Valencia, Valencia, España

[Cell Type Accuracy of Bronchial Biopsy Specimens in Primary Lung Cancer]

Chest 109(5):1199-1203, May 1996

Los resultados de las biopsias bronquiales deben interpretarse con cautela debido a la escasa concordancia entre las biopsias endoscópicas y el resultado del estudio histopatológico de las piezas de resecciones pulmonares.

El conocimiento de la histología de los subtipos del cáncer pulmonar tiene un profundo impacto en el tratamiento y el pronóstico. El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) es la variedad más agresiva y se trata principalmente con

quimioterapia. En cambio, el tratamiento de elección del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la cirugía; sin embargo, existen diferencias en el pronóstico entre el adenocarcinoma (AC) y el carcinoma escamoso (CE), debido a que este último resulta más favorable. Frente al diagnóstico obtenido por la toracotomía, los métodos menos invasivos, como la citología de esputo, la punción transtorácica, el cepillado y la biopsia bronquial (BB), poseen una eficacia que varía entre el 58% y el 97.5%.

Los autores señalan que para evaluar en forma correcta la eficacia de estos métodos se determina un coeficiente llamado *kappa*, que vincula el porcentaje de verdaderos positivos y los falsos negativos histológicos. Por ello, valoraron la precisión de la BB en relación con el diagnóstico histológico final de la pieza quirúrgica.

El objetivo de este trabajo consistió en evaluar el grado de concordancia histológica entre las muestras obtenidas mediante cirugía y BB mediante la determinación del coeficiente *kappa* y validar los factores que influyen en la presencia o ausencia de esta coincidencia.

Materiales y métodos

Los autores evaluaron las BB y las piezas quirúrgicas de 146 pacientes que habían sido sometidos a cirugía en un servicio especializado de cirugía torácica y neumonología de un hospital universitario de España, entre 1988 y 1994. En todos los casos contaron con el diagnóstico preoperatorio de cáncer de pulmón obtenido mediante BB: 2 pacientes tenían CPCP y, dada su importancia, los investigadores decidieron incluir todos los casos de CPCP sometidos a cirugía entre 1969 y 1994 (7 pacientes).

Se compararon los resultados histológicos de la BB y la cirugía y, además, analizaron la influencia de los siguientes factores sobre el coeficiente *kappa*: la edad, el sexo, el estadio tumoral, el tipo de lesión endobronquial, la localización de la lesión, la cantidad y el tamaño total de los fragmentos de la BB, la presencia de necrosis en la muestra, el patólogo que la examinó, el tamaño del tumor en la pieza quirúrgica y su grado de diferenciación. Los autores también incluyeron los resultados del cepillado y la aspiración bronquial debido a que suelen realizarse en conjunto con la BB. Sólo se incluyeron las variedades más frecuentes: el AC, el CE, el carcinoma de células grandes (CCG) y el CPCP. También fueron incluidas las muestras en las que no se efectuó el diagnóstico del subtipo histológico. Trece patólogos expertos en la materia evaluaron todos los especímenes.

Los autores establecieron que la coincidencia fue mínima cuando el valor del coeficiente *kappa* fue < 0.2 ; reducida, cuando éste se encontró entre 0.21 y 0.4; moderada, cuando estuvo entre 0.41 y 0.6; buena, entre 0.61 y 0.8 y excelente, cuando el valor superó 0.8.

El análisis estadístico se efectuó mediante las pruebas de Student, de χ^2 , de Mantel-Haenszel, un análisis de regresión logística, análisis univariado y el cálculo del índice de probabilidades.

Resultados

De la muestra estudiada, 141 casos fueron de sexo masculino, con una media de edad de 61.9 años. El 67.8% de los casos correspondió a CE, 17.1% a AC, 6.2% a CCG y 8.9%, a CPCP. Según los autores, las BB poseen un concordancia general de 0.7 con respecto a la biopsia definitiva. El peor coeficiente *kappa* correspondió al CCG, ya que en sólo el 50% de los pacientes con este tipo histológico se halló coincidencia entre la BB y la toracotomía. El valor de *kappa* fue similar para el AC (0.77) y el CE (0.74).

También se encontró una concordancia moderada ($kappa = 0.6$) para diferenciar el CPCP y el CPCNP, dado que sólo en el 53.8% de los casos el diagnóstico definitivo de CPCP se obtuvo mediante la BB inicial.

Se halló una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de necrosis ($p = 0.016$), el tipo histológico de la BB ($p = 0.007$), la biopsia definitiva ($p = 0.00001$), el grado de diferenciación ($p = 0.00001$) y el error diagnóstico en la BB. La presencia de más de una técnica diagnóstica previa a la cirugía con el mismo diagnóstico tuvo una elevada concordancia con el diagnóstico final ($p = 0.028$).

La precisión general de la BB fue del 85.6% frente a la toracotomía. El grado de diferenciación fue la variable que más afectó la precisión, seguida por la presencia de necrosis en la BB, ya que la probabilidad de lograr un diagnóstico definitivo con este método fue 25 veces mayor para los tumores bien diferenciados y 5.2 veces cuando no se halló necrosis. La BB posee una probabilidad del 88.3% para efectuar la diferenciación entre CPCP y CPCNP, sensibilidad del 98.4%, especificidad del 28.6% y valores predictivos positivo y negativo de 75% y 89%, respectivamente.

Discusión

Los autores advierten que, a pesar de haber obtenido una buena concordancia general, este valor está lejos de ser el ideal. En otros trabajos en los que sólo evaluaron la eficacia diagnóstica hallaron que la BB varía entre el 62% y el 97.5%; no obstante, no analizaron la coincidencia entre el diagnóstico por toracotomía y la BB preoperatoria; así, afirman que el coeficiente $kappa$ permite cuantificar esta relación. Asimismo, cuando calcularon el valor para los trabajos previos encontraron que fue similar al de este estudio.

En coincidencia con la bibliografía, la menor precisión diagnóstica fue para el CCG. Otros autores afirman que el diagnóstico de esta enfermedad no puede realizarse mediante biopsias que obtienen fragmentos pequeños. En contrapartida, para el CE y el AC se halló buena concordancia; sin embargo, en otras publicaciones se encontró cierta discrepancia para el diagnóstico del AC mediante BB. Los autores destacan el valor del coeficiente $kappa$ respecto del diagnóstico de CPCP, dado que cuando calcularon el porcentaje de eficacia de la BB hallaron que éste fue de un 77.8%, pero el análisis de la concordancia arrojó un valor de 0.6. Si bien en otros trabajos la determinación del coeficiente $kappa$ varió alrededor de 0.7, en esta serie hubo coincidencia entre la BB y la toracotomía en el 53.8% de los casos evaluados. Los autores atribuyen esto al tamaño de la muestra y a su heterogeneidad, lo que se suma a la influencia del grado de diferenciación.

En este trabajo se verificó que, cuando los tumores son indiferenciados, disminuye la eficacia diagnóstica. Este hecho concuerda con otro trabajo que, para estas situaciones, recomienda que el patólogo sólo establezca la diferencia entre CPCP y CPCNP. Está establecido que la ausencia de necrosis y la cantidad de muestras obtenidas se relacionan con la sensibilidad diagnóstica. Así, se ha informado que para obtener la máxima eficacia diagnóstica, el número óptimo de muestras es de 3. No obstante, en esta serie no se halló que la cantidad de biopsias ni el tamaño de éstas modifiquen el resultado y, por este motivo, no se determinó el número de muestras necesarias para arribar al diagnóstico.

Según los expertos, la obtención de biopsias preoperatorias por diferentes métodos aumenta la eficacia diagnóstica. Los

resultados de este trabajo confirman esta hipótesis, debido a que en el 97.5% de los casos estudiados en los que se realizó más de un procedimiento diagnóstico de idéntico resultado, este porcentaje de pacientes obtuvo un diagnóstico preoperatorio correcto, lo que incrementó en 7.4 veces la probabilidad de lograr un diagnóstico preciso. A diferencia de la bibliografía, los autores no hallaron una correlación entre el tipo de lesión bronquial y la precisión de la BB. Esto lo atribuyen a que se trató de un trabajo realizado en un solo centro y a que consideraron otras variables (necrosis, diferenciación, etcétera).

Aunque no hallaron diferencias entre los patólogos, este trabajo no fue diseñado para evaluar este aspecto. No obstante, el grado de concordancia entre los patólogos, los expertos lo atribuyen al hecho de ser un trabajo realizado en una sola institución.

Conclusiones

Los autores concluyen que los resultados de las BB deben interpretarse con cautela, en especial cuando se trata de un CCG. En los casos en los que no haya células diferenciadas o necrosis, los investigadores sugieren que la muestra sea clasificada como CPCP o CPCNP y recurrir a otro método diagnóstico. Además, recomiendan que en los casos de CPCP se obtenga la confirmación de la histología mediante una segunda instancia diagnóstica que arroje el mismo resultado que la BB.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119670



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

Novedades seleccionadas

10 - Describen la Prevalencia de los Genotipos Oncogénicos de HPV a Nivel Mundial

Wheeler CM

Lancet Oncology 11(11):1013-1014, Nov 2010

A fines de 2010 se publicó un estudio internacional de prevalencia acerca de la relevancia de cada genotipo específico del virus del papiloma humano (HPV) en relación con el cáncer de cuello uterino (CCU). Fueron incluidos en el análisis más de 10 000 casos de formas invasivas de CCU procedentes de 38 países, si bien los cálculos para algunas áreas o naciones se consideraron limitados en función de la cantidad de representantes y el número de instituciones participantes.

En una evaluación combinada de todos los datos obtenidos, la tasa de detección general de todos los genotipos de HPV en estas muestras fue del 85%. Este índice no resultó compatible con el concepto actual que señala que la totalidad de las formas invasivas de CCU se atribuyen a la infección por este virus. En realidad, se postula que los casos negativos corresponden a artefactos debidos a degradación de ácidos nucleicos por acción del formol, a la presencia de baja carga viral o al diagnóstico inadecuado por falta de datos de estadificación o de inclusión de tejido endometrial en la muestra.

En el estudio mencionado se confirmó que las 8 cepas más frecuentes de HPV vinculadas con el CCU invasivo están representadas por los genotipos 16, 18, 45, 33, 31, 52, 58 y 35, en orden descendiente de prevalencia. A nivel mundial, la combinación de estas cepas se relaciona con una tasa de prevalencia superior al 90%. Entre las variantes regionales se destaca que los genotipos 52 y 58 representan el cuarto y quinto puesto en Asia, en ese orden, mientras que HPV-33 constituye la tercera cepa en relación con el CCU invasivo en Europa. La certeza de este resultado es motivo de debate en virtud de la presencia potencial de sesgos, si bien la muestra poblacional de origen europeo incluida en el análisis fue numerosa y el riesgo relativo de cáncer asociado con el genotipo 33 parece similar al establecido para las cepas HPV-18 y HPV-45.

Por otra parte, los genotipos 16, 18 y 45 se caracterizaron por una elevada correlación para todas las variantes histológicas del CCU. De acuerdo con la autora, esta información relacionada con la prevalencia general de HPV permite confirmar la inclusión de los genotipos de alto riesgo en la pesquisa ginecológica habitual y en la elaboración de vacunas nuevas. En otro orden, al igual que en otros estudios previos, se reconoció una media o mediana de edad más joven (por debajo de los 50 años) en términos del CCU invasivo asociado con los genotipos 16 y 18, al igual que con la cepa HPV-45, de manera independiente de la región geográfica o de la variante histológica. En consecuencia, estos tres genotipos resultan relevantes para la creación de los programas futuros de pesquisa. Dado que las vacunas disponibles en la actualidad incluyen partículas viroides de los genotipos carcinógenos 16 y 18, se ha debatido acerca de la combinación con la cepa 45 sobre la base de las asociaciones reconocidas en términos clínicos y filogenéticos. La investigadora hace hincapié en que las investigaciones acerca de la genómica del HPV, con la inclusión de información sobre parámetros epigenéticos, permitirán definir las bases

moleculares del mayor potencial carcinogénico relacionado con el genotipo de HPV.

Los resultados de este estudio con gran cantidad de pacientes confirmaron los datos reunidos por ensayos previos con poblaciones menores. De este modo, la información combinada resulta útil para orientar los programas futuros de pesquisa, establecer la eventual repercusión mundial de las vacunas actuales contra HPV y definir las prioridades en términos de la elaboración de nuevas estrategias de vacunación.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/120602

11 - Analizan el Estado Actual del Tratamiento Adyuvante del Cáncer Pancreático

Herman J, Regine W

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 77(3):645-647, Jul 2010

Los autores presentan un editorial acerca del papel de la radioterapia (RT) intraoperatoria para el tratamiento del cáncer pancreático (CP) resecable. A pesar de que la única opción terapéutica potencialmente curativa para esta entidad es la cirugía, el 75% de estos pacientes fallecen como consecuencia del CP. Si bien persiste la discusión sobre los resultados de la terapia adyuvante o neoadyuvante, la mayor parte de los grupos optan por la cirugía como tratamiento inicial debido al temor a perder el período en el que el CP es resecable. De todos modos, prosigue la investigación acerca de cómo mejorar el control local y a distancia del CP.

En el trabajo comentado, se analizaron los resultados del tratamiento en 210 pacientes sometidos a duodenopancreatectomía tipo Whipple, pancreatomectomías totales con resección distal o sin ella y las cirugías extendidas al tronco celíaco (procedimiento de Appleby) seguido por teleterapia intraoperatoria (TTI). Algunos pacientes recibieron sólo 25 Gy, el 30% prosiguieron con teleterapia posoperatoria y el 54% recibieron quimioterapia (QT) adyuvante. En este ensayo comprobaron que en el 75% de los pacientes se logró un control local excelente; sin embargo, la supervivencia (19 meses) fue similar a la obtenida con QT con RT o sin ésta.

Los autores del editorial señalan que resulta difícil extraer conclusiones de este trabajo debido a la heterogeneidad de los pacientes reclutados y la ausencia de un tratamiento estándar o de normativas de seguimiento oncológico. Además, no hallaron relación entre los resultados del control local y la supervivencia como sí se verificó en el trabajo prospectivo de fase 3 del *US Intergroup/Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), en el que emplearon QT y RT adyuvantes. En el grupo tratado con gemcitabina alcanzaron un control local del CP superior al 77%, a pesar de que el 75% de los pacientes presentaban una enfermedad T3/T4, los dos tercios se hallaban con compromiso ganglionar y un tercio fueron resecciones R1.

Los autores del trabajo comentado concluyen que la TTI fue eficaz principalmente en los pacientes que se sometieron a resecciones R0. La combinación con la teleterapia externa logró mejores resultados en los individuos a los que se les realizaron resecciones R1. Estos hallazgos son compatibles



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

con los resultados de la RT intraoperatoria publicados en otras entidades. A pesar de la alta dosis radiante que les fue suministrada a estos pacientes, la toxicidad a largo plazo de grado 4 fue baja (3.3%). Estos resultados sugieren que la TTI puede ser eficaz en los sujetos con mayores probabilidades de padecer recurrencia local que a distancia. Por ejemplo, la RT se pudo administrar en una fracción en lugar de 25 a 30, lo cual podría usarse para mejorar el control local y la calidad de vida en los pacientes que no tolerarían los esquemas habituales de QT y RT (ancianos o con múltiples comorbilidades), o en quienes presentan un mayor riesgo de recurrencia local sobre las bases de las imágenes preoperatorias. Los autores del editorial señalan que la indicación de la TTI requiere de una evaluación prospectiva.

Los hallazgos del estudio del RTOG fueron los primeros en valorar el impacto de la RT sobre el control local de la enfermedad. En ese trabajo emplearon técnicas de RT tridimensional, lo que se asoció con mejores resultados. Sin embargo, los radioterapeutas siguen avanzando en el proceso de mejorar la eficacia y la tolerancia de la RT mediante el empleo de distintos métodos de administración como la RT de intensidad modulada. A pesar de ello, el impacto sobre los resultados en los pacientes está limitado por el éxito de los cirujanos y oncólogos clínicos. Los autores consideran que los hallazgos del trabajo de Blank y colaboradores marcan el camino de los desafíos en el tratamiento del CP que consisten en mejorar la probabilidad de realizar las resecciones R0 frente a las R1/R2, y la creación de una terapia sistémica adyuvante asociada con un verdadero incremento en la supervivencia. Todos estos estudios siguen demostrando que los pacientes sometidos a R0 que reciben QT adyuvante apropiada se benefician de la RT adyuvante.

Los autores destacan que aún es muy elevada la proporción de individuos sometidos a R1, los cuales presentan una mediana de supervivencia 12 a 17 meses inferior a la de los sujetos a los que se les realizó una R0. Este hecho resalta la necesidad de mejorar la selección de los pacientes que deberían someterse a terapia neoadyuvante en lugar de a cirugía inicial, sobre la base de los estudios de diagnóstico por imágenes. Algunos ensayos demostraron que la terapia neoadyuvante pudo reducir el estadio original de la enfermedad para luego realizar cirugías R0 en los pacientes con CP de resecabilidad límite. En estos casos, los cirujanos deberían considerar el empleo de un esquema neoadyuvante.

En los sujetos con enfermedad metastásica y localmente avanzada, el empleo de gemcitabina y 5-fluorouracilo logró una mejoría escasa en la supervivencia, lo cual es compatible con los hallazgos de otros trabajos e, inclusive, tras la evaluación de otros agentes de terapias dirigidas. Los autores subrayan la necesidad de mejorar el tratamiento sistémico adyuvante. A pesar de todos estos esfuerzos, en más del 70% de los casos la enfermedad avanza, lo que demuestra el fracaso del tratamiento. Existe una nueva tendencia que consiste en demorar el uso de RT hasta tanto el paciente haya recibido una dosis de QT que pudiera evitar la diseminación del CP. Actualmente, el RTOG está evaluando esta hipótesis mediante un ensayo de fase 3 en el que sólo son irradiados los pacientes que se mantuvieron libres de enfermedad al cabo de 4 a 6 meses luego de la QT inicial.

Los autores del editorial insisten en que debe continuar el trabajo conjunto para mejorar y elaborar nuevos tratamientos, así como para integrar de la mejor forma la secuencia y las combinaciones a fin de mejorar los resultados. Asimismo, advierten que la RT no debería ser eliminada del esquema terapéutico del CP, sino que se deben explorar nuevos agentes quimioterápicos que aumenten la radiosensibilidad de la entidad y reduzcan su toxicidad. Las nuevas modalidades como la RT de intensidad modulada, los

protones y la RT estereotáxica, como también la RT intraoperatoria deberían mejorar los resultados en estos pacientes, lo cual requiere de mayor evaluación. Así, los beneficios de la evolución de estrategias radioterapéuticas actuales o futuras probablemente se asocien con un mayor impacto en los individuos sometidos a R0 que reciben QT de manera eficaz. Los autores enfatizan la necesidad de integrar los métodos de diagnóstico por imágenes funcionales, como la tomografía por emisión de positrones, para mejorar la estadificación, el planeamiento y la valoración de la respuesta terapéutica. El estudio de marcadores biológicos sanguíneos, urinarios, o fecales permitirá conocer mejor la historia natural de la enfermedad e individualizar los tratamientos. Además, afirman que siempre se obtendrá un mayor éxito para los pacientes mediante el trabajo en equipo como especialistas en cáncer en lugar del trabajo como especialidades aisladas.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/117097

12 - Estudian el Valor Predictivo Pronóstico del Subtipo Histológico en el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Trani L, Myerson J, O'Brien ME y colaboradores

Lung Cancer 70(2):200-204, Mar 2010

En la mayoría de los pacientes, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) —el tumor de pulmón más frecuente— no es pasible de cirugía en el momento del diagnóstico. Un metanálisis de 16 estudios aleatorizados y controlados demostró que la quimioterapia a base de platino (QP) se asocia con mayor supervivencia, en comparación con la asistencia paliativa óptima (APO) en los pacientes con cáncer de pulmón.

En aquellos con buen estado general (0/1), la quimioterapia combinada prolonga la supervivencia, mejora la calidad de vida y disminuye los síntomas asociados con la enfermedad, en comparación con la APO. En cambio, los pacientes con un estado general menos favorable (2/3) tienen pronóstico adverso y el beneficio que se logra con la quimioterapia es menos preciso. En estos casos, como primera opción de tratamiento actualmente se utiliza la quimioterapia combinada más un agente de tercera generación.

Dos estudios revelaron que el agregado de las terapias biológicas a la QP se acompaña de una mejoría leve de la supervivencia. Sin embargo, el bevacizumab (un agente antiangiogénico) y el cetuximab (un anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR]) son muy costosos y se asocian con muchos efectos adversos. La identificación de marcadores pronósticos y predictivos podría mejorar la identificación de aquellos pacientes con mayor posibilidad de beneficiarse a partir de esquemas terapéuticos más complejos.

El estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, el estado general, la pérdida reciente de peso (más del 10% del peso corporal) y el sexo son algunos de los elementos que se consideran en la predicción pronóstica. Asimismo, diversos trabajos recientes sugirieron que la histología podría ser un factor predictivo de la evolución clínica en los pacientes con CPCNP avanzado, tratados con ciertos esquemas.

La respuesta tumoral a los inhibidores de la tirosinquinasa (TQ) del EGFR (EGFR-TQ) se asocia con el sexo femenino,

con los subtipos histológicos de adenocarcinoma o de carcinoma broncoalveolar, con el origen asiático, la ausencia de antecedente de tabaquismo y la presencia de mutaciones en el EGFR. Si bien se encontraron índices de respuesta (IR) a los EGFR-TQ más altos en los pacientes con adenocarcinoma, esta interacción entre la histología y la supervivencia no se ha confirmada en ninguno de los estudios clínicos controlados en los que se evaluó la eficacia del gefitinib y del erlotinib.

En una investigación reciente de fase III se comparó la combinación de pemetrexed/cisplatino con gemcitabina/cisplatino en pacientes con CPCNP en estadio avanzado que no habían recibido quimioterapia con anterioridad. En un análisis especificado de antemano se evaluó la influencia de la histología sobre la evolución del tratamiento. La combinación de pemetrexed y cisplatino se asoció con mejoría significativa de la supervivencia general (SG) en comparación con el tratamiento con gemcitabina más cisplatino en los pacientes con adenocarcinoma o con carcinoma de células grandes. Otro estudio de fase III no mostró diferencias importantes en términos de la respuesta general, de la supervivencia libre de progresión (SLP) o de la mediana de la supervivencia entre los pacientes tratados con pemetrexed o con docetaxel. Sin embargo, en aquellos con CPCNP no escamoso, el tratamiento con pemetrexed se asoció con mejor SG, mientras que en los sujetos con CPCNP escamoso, la evolución fue más favorable con el docetaxel. Estos resultados renovaron el interés por el posible valor del subtipo histológico como marcador predictivo de respuesta a los diversos esquemas de quimioterapia.

Los autores realizaron el presente estudio retrospectivo para determinar el valor predictivo y pronóstico de la histología tumoral en términos evolutivos –IR, SLP y SG– en pacientes con CPCNP avanzado que recibieron QP más vinorelbina o QP más gemcitabina como primer esquema de terapia. Se compararon los tumores escamosos y no escamosos y los adenocarcinomas y no adenocarcinomas.

Los parámetros principales de análisis fueron la SLP y la SG. Los pacientes con CPCNP avanzado fueron identificados a partir de la base de datos del *Royal Marsden Hospital*. Los participantes fueron tratados con platino/gemcitabina, platino/vinorelbina o sólo con uno de estos agentes, entre 2000 y 2008. Se tuvieron en cuenta las características demográficas y clínicas: la edad, el sexo, la histología –escamoso, adenocarcinoma u otros tipos–, el estadio –III-V–, el estado general, el tipo de tratamiento y el seguimiento.

Además, se evaluaron los parámetros evolutivos: SLP, mejor respuesta (enfermedad progresiva, enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa), SG y fecha del último seguimiento y del fallecimiento. La respuesta se valoró con el sistema *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

Al inicio y cada 2 ciclos de quimioterapia, independientemente de la edad y el tipo de terapia, se realizaron tomografías computarizadas de tórax y abdomen. El tratamiento fue seleccionado según el protocolo de la institución y la presencia de problemas auditivos, neuropatía, trastornos cardíacos o renales. Los pacientes de más de 70 años o con un estado general de 2 puntos recibieron un único agente antineoplásico.

Se aplicaron curvas de Kaplan Meier. La influencia del tipo histológico sobre la SLP y la SG se determinó con modelos de regresión Cox luego de considerar la edad, el sexo, el

estadio tumoral (III o IV), el estado general (0/1 o 2/3) y el tipo de tratamiento.

A partir de la base de datos de la Unidad de Neumonología se identificaron 502 pacientes; 420 fueron aptos para el presente análisis. La mayoría de los sujetos (335 de 420) recibió 2 agentes como primer esquema terapéutico.

Fueron evaluados 201 pacientes con adenocarcinomas y 180 sujetos con tumores escamosos; 39 presentaron otros subtipos histológicos (adenocarcinoma con subtipos mixtos, carcinoma de células grandes y tumores con diferenciación neuroendocrina). Los pacientes con adenocarcinoma fueron más jóvenes, por lo general fueron mujeres y presentaron un tumor en estadio más avanzado. La edad promedio de los 335 pacientes tratados con 2 fármacos fue de 63 años; el 80% tenía estado general 0/1. En cambio, los participantes que recibieron un único agente antineoplásico tuvieron 75 años en promedio, cáncer más avanzado y estado general más desfavorable (2/3 en el 58% de los casos).

No se registraron diferencias significativas en ningún grupo en el IR o en la supervivencia en relación con el tratamiento con vinorelbina, con gemcitabina o con cisplatino respecto de carboplatino. En el modelo que consideró la edad, el sexo, el estado general y el estadio tumoral, los pacientes tratados con 2 agentes presentaron una SLP ligeramente superior (*hazard ratio* [HR]: 1.4; $p = 0.05$) y una mejor SG (HR: 1.9; $p < 0.001$) en comparación con los individuos asignados a un único agente. El estado general más desfavorable (2/3) se relacionó con menor SLP (HR: 1.4; $p = 0.01$) y SG (HR: 1.5; $p = 0.004$).

En el grupo con adenocarcinomas y con tumores no adenocarcinoma, el IR general fue del 33% y del 39%, respectivamente ($p = 0.2$), en tanto que en los sujetos con tumores escamosos el IR fue del 39% y del 33% en los pacientes con neoplasias no escamosas ($p = 0.3$). En el modelo de regresión logística que consideró la edad, el sexo, el estadio, el estado general y el tipo de tratamiento, la probabilidad relativa de respuesta para los adenocarcinomas: no adenocarcinomas fue de 0.9 ($p = 0.7$) y la probabilidad relativa de respuesta para los tumores escamosos: no escamosos fue de 1.1 ($p = 0.8$). El IR fue del 39% en los pacientes que recibieron terapia combinada en comparación con el 22% en los individuos asignados a un único agente antineoplásico ($p = 0.007$).

Hasta los 8 meses, la SLP fue igual en los sujetos con adenocarcinomas y con tumores no adenocarcinoma ($p = 0.9$); después de los 8 meses, el último subgrupo tuvo mejor SLP ($p = 0.03$). Por su parte, los pacientes con tumores escamosos presentaron una SLP más favorable que aquellos con cánceres no escamosos ($p = 0.04$).

En el análisis de Cox de variables múltiples, después del ajuste según la edad, el sexo, el estadio y el tipo de tratamiento, el subtipo histológico no fue un factor predictivo pronóstico (HR para adenocarcinoma/no adenocarcinoma: 1.0; $p = 0.9$; HR para tumores escamosos/no escamosos: 0.9; $p = 0.4$).

El análisis de variables únicas no mostró diferencias en la supervivencia entre los pacientes con adenocarcinoma o con tumores no adenocarcinoma ($p = 1.0$) ni entre aquellos con neoplasias escamosas o no escamosas ($p = 0.4$). El tipo histopatológico no fue significativo después de considerar la edad, el sexo, los estadios (III en comparación de IV), el estado general (0-1 respecto de 2) y el tipo de tratamiento (quimioterapia combinada respecto de un único agente) (HR para los adenocarcinomas/no adenocarcinoma: 1.0; $p = 1.0$ y HR para los tumores escamosos/no escamosos: 0.9; $p = 0.4$).



Según los hallazgos de la presente investigación, el subtipo histológico del cáncer de pulmón no es de utilidad para predecir el pronóstico en los pacientes tratados con la quimioterapia estándar de primera línea con vinorelbina o gemcitabina, sola o en combinación con cisplatino o carboplatino.

En este trabajo, los pacientes con tumores escamosos tuvieron una mediana mayor de edad, fueron predominantemente hombres y presentaron una mejor SLP respecto de los individuos con neoplasias no escamosas. La misma tendencia se registró para los tumores no adenocarcinoma respecto de los adenocarcinomas, después de los 8 meses de terapia. En cambio, no se registraron diferencias importantes en la SG según ninguno de los subtipos histológicos.

Los resultados también confirman el mejor IR y la mejor supervivencia en asociación con los esquemas que incluyen 2 fármacos, independientemente del subtipo histológico. De hecho, los IR fueron del 22% en los pacientes que recibieron un único agente y del 39% en aquellos tratados con 2 antineoplásicos. Estos últimos también presentaron una mejor SLP y SG.

La evolución clínica estuvo fuertemente relacionada con el estado general; los pacientes con mejor estado general tuvieron una mejor SG y SLP independientemente del tipo de tratamiento y del subtipo histológico. Los estudios futuros con mayor número de pacientes serán de gran utilidad para detectar posibles diferencias hasta ahora no identificadas. Por el momento, los resultados sugieren que los esquemas de quimioterapia aplicables hoy en día son eficaces en todos los subtipos de CPCNP, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119672

13 - La Influencia de la Edad de las Pacientes con Cáncer de Mama al Momento de Decidir el Tratamiento

Leonard R, Barrett-Lee P, Hammond P y colaboradores

Oncologist 15(7):657-664, 2010

El tratamiento para el cáncer de mama (CM) en las pacientes afeadas suele ser motivo de controversias por su estado general de salud y la falta de pruebas acerca de los efectos de la quimioterapia (QT) en esta población, a diferencia de lo que sucede con el tratamiento quirúrgico, radiante o el tamoxifeno. Por otro lado, la frecuencia del CM aumenta con la edad (más del 80% de los casos ocurren en mujeres > 50 años) y la población afeada se está incrementando (por ejemplo, una mujer de 65 años en el Reino Unido tiene actualmente una expectativa de vida de 19.4 años).

En muchos estudios clínicos se establecen límites de edad arbitrarios para la inclusión, que excluyen a las mujeres > 75 u 85 años.

Los autores de este estudio, un ejercicio de consulta nacional cualitativa llevado a cabo en el Reino Unido entre agosto de 2007 y noviembre de 2008, intentaron plantear una discusión acerca de la importancia de la edad de las pacientes al momento de definir las conductas terapéuticas para el CM, y establecer consensos acerca de la edad biológica y cronológica que podrían usarse para definir y elaborar protocolos acordes con las normativas nacionales.

Este ejercicio fue diseñado por un equipo multidisciplinario

integrado por dos médicos especialistas en CM, un geriatra y un representante de una entidad de caridad para el CM.

Se invitó a participar a 700 especialistas en CM. Aquellos que respondieron, recibieron inicialmente un cuestionario semicuantitativo. A partir de las respuestas se definió una serie de temas para ser debatidos en otra etapa de consulta nacional, para lo cual se preparó un documento que reseñó los hallazgos y definió los puntos de vista de los participantes sobre los siguientes temas: si la exclusión a un tratamiento óptimo para el CM en las personas afeadas era una situación generalizada a nivel nacional; cuáles serían los pasos necesarios para identificar y afrontar los factores que impiden dicha exclusión; cuáles serían los pasos necesarios para reducir el riesgo de que no se les ofrezca a las pacientes afeadas un tratamiento que promoviese una diferencia significativa en la evolución clínica; cómo podrían manejarse las fallas en el entrenamiento y la falta de tiempo para evaluar todos los aspectos de esta población referidos al tratamiento del CM; qué disciplinas clave deberían estar siempre representadas en los equipos multidisciplinarios que evalúan qué pacientes afeadas son candidatas a los tratamientos; si se notaban diferencias entre los protocolos de instituciones privadas y estatales; cuáles serían las restricciones a las recomendaciones de QT a las pacientes afeadas con CM que podrían ser fácilmente encaradas para obtener mayores beneficios; cómo podría elaborarse un protocolo o normativa que ayude a estandarizar la valoración de la edad cronológica o biológica; cuál sería la herramienta formal, ideal y objetiva para evaluar a la población afeada con CM; cuáles serían las mejores prácticas para evaluar el estado de salud e idoneidad para el tratamiento en las pacientes afeadas con CM.

Las respuestas obtenidas fueron categorizadas como acuerdo no calificado, acuerdo calificado, o desacuerdo. Aquellos cuyas respuestas fueron de acuerdo calificado o en desacuerdo, fueron invitados a extenderse en sus explicaciones.

Inicialmente, 195 personas indicaron su deseo de participar en la encuesta. De ellas, 133 (68%) respondieron al menos a una etapa del proceso. La etapa de discusión promovió respuestas abiertas, por lo que se les pidió a los participantes que las ampliaran. La tasa de respuestas en esta etapa fue baja, ya que demandaba gran cantidad de tiempo, aunque la colaboración brindada fue significativa. Entre quienes participaron de esta etapa, la proporción de cirujanos fue mayor que la de oncólogos.

La tasa de respuesta inicial fue del 53% (103 participantes); de ellos, el 41% señaló que la discriminación por edad era un problema real que debía abordarse en forma amplia para mejorar la calidad del tratamiento del CM en las pacientes afeadas, y una minoría (4%) de estos lo consideró un tema de «fundamental importancia». Una proporción similar (36%) consideró la discriminación por edad como un tema menor, y el 20% no lo consideró un tema de peso.

Una gran proporción (61%) dijo que en el medio en el que trabajaban «a veces» se encontraban con barreras para acceder a las medidas óptimas de diagnóstico y tratamiento. Entre éstas se contaban el estado general de las pacientes o su idoneidad para el tratamiento (100%), el grado de comprensión del proceso normal de envejecimiento por parte del personal de salud (99%), discapacidad (99%), falta de investigaciones relevantes (97%) y falta de conocimiento de expectativas de vida (96%).

Un 3% sentía que en su ámbito de trabajo, «habitualmente» sus pacientes no podían acceder a los tratamientos estándar, en tanto que un 1% sentía que esto ocurría «casi siempre». El 35%, en cambio, dijo no notar estas limitaciones.

La mayor parte (92%) señaló que sus pacientes podían ser excluidas de recibir QT, mientras que el 52% indicó ese riesgo en relación con la terapia con drogas biológicas, y el 50%, en relación con el tratamiento quirúrgico primario.

Un 42% señaló que las pacientes podían no ser sometidas a vaciamiento axilar, mientras que el 41% relacionó ese riesgo con la radioterapia posterior a una cirugía conservadora. El 26% indicó que las pacientes podían no recibir tratamiento para el cáncer metastásico, y el 20%, podían no ser investigadas para biomarcadores. Una minoría de los entrevistados (7%) sentían que las pacientes podían no recibir una triple evaluación (examen físico, mamografía/ecografía y aspiración con aguja fina/biopsia por trócar), no recibir terapias endocrinológicas u hormonales (2%) o no ser sometidas a determinaciones de receptores hormonales (1%).

La mayoría de los encuestados (61%) confiaban en que podían evaluar las condiciones sociales y emocionales de sus pacientes al tomar las decisiones terapéuticas, y una minoría (20%) se sentía «plenamente capacitada» para ello. De los restantes, el 9% sentía una falta de entrenamiento en este sentido, y un 9%, una falta de tiempo.

El 75% de los que respondieron trabajaban en equipos multidisciplinarios encargados de valorar los posibles tratamientos de los pacientes. En su mayoría incluían un cirujano (96%), un clínico oncólogo (91%) y un enfermero especializado (90%), un médico oncólogo (62%) y un anestesista (42%); un 8% incluía un geriatra.

La mayoría de los encuestados (66%) señalaron que en su experiencia, «generalmente» se utilizaban los mismos protocolos en el ámbito privado que en el estatal; un 32% consideró que «siempre» se hacía, y sólo el 1%, que «rara vez» o «nunca».

Como factores limitantes de la implementación de QT en etapas tempranas, se identificaron el deterioro del estado general de salud o su idoneidad (100%), las comorbilidades (99%), la falta de pruebas relevantes en esta población (97%) y la renuencia a sugerir la QT (95%). También se mencionaron una imprecisión en los datos referidos a las terapias adyuvantes para el CM en las pacientes > 70 años (94%), percepciones negativas en relación con la QT en esta población (94%), pocas habilidades clínicas y geriátricas entre los cirujanos (93%), la falta de enfermeros entrenados para evaluar a los pacientes añosos con cáncer (92%) y características tumorales asociadas con la edad (81%).

Las comorbilidades consideradas al momento de decidir una QT incluyeron la enfermedad cardíaca y pulmonar obstructiva crónica (100% para ambas), diabetes (98%), hipertensión (98%), artritis (98%), insuficiencia renal (98%), accidente cerebrovascular (98%) y neoplasias malignas previas (96%).

Los aspectos de la toxicidad considerados fueron los posibles efectos cardíacos (89%), medulares (67%), renales (47%) y neurológicos (23%).

La edad biológica de las pacientes era valorada en función de la fragilidad (88%), la cognición (75%), la función cardíaca (72%), la función respiratoria (67%) y la presencia de diabetes (41%). El 15% de los encuestados no consideraban la edad biológica, pero tomaban en cuenta el estado general y funcional, y el 12% sólo la consideraba para tomar las decisiones terapéuticas.

El 97% contemplaba el estado general de las pacientes para decidir el uso de QT; el 91%, sus preferencias; el 90%, la expectativa de vida; el 83%, el estado físico; el 78%, el psicológico; el 72%, el entorno social; el 70%, la función cognitiva; el 70%, las características tumorales asociadas con la edad, y el 59%, el estado nutricional.

Para estas valoraciones, más de la mitad de los encuestados se valían de las escalas de la *American Society of*

Anesthesiologists y la de Karnofsky; un 20% del *Mini Mental Exam*, un 20%, de las escalas de actividades instrumentales y no instrumentales de la vida diaria, y un 4%, del índice de Barthel.

Una vez elaborado el documento para la discusión, se recibieron respuestas de 60 (31%) participantes. La mayoría coincidió en que en ciertas regiones, la edad avanzada de las pacientes con CM era un factor limitante para acceder a modalidades tradicionales de diagnóstico y tratamiento, y esto era una situación nacional. Quienes opinaron en contrario, daban más importancia a las comorbilidades. Hubo consenso en que las decisiones terapéuticas debían tomarse en forma holística, multidisciplinaria, basada en evidencia y en conjunto con las pacientes.

También hubo acuerdo en la necesidad de estudios aleatorizados en la población añosa para evaluar los resultados de los diversos tratamientos, incluida la QT.

La mitad de las respuestas señalaron la falta de acceso al tratamiento quirúrgico como el tema más importante a abordar, ya que es el que determina la mayor diferencia en la evolución. Esto podría hacerse con una evaluación multidisciplinaria, con la inclusión de geriatras. Quienes se oponían a esto último, adujeron razones de disponibilidad.

La mitad de los participantes señalaron diferencias entre el sector privado y el estatal, tal vez relacionados con que los atendidos por el primero contaban con mejor nivel educativo y eran de clases sociales más altas.

La falta de estudios clínicos relevantes se identificó como un factor limitante importante para la indicación de QT en esta población.

En relación con la evaluación de la edad biológica y cronológica de las pacientes, hubo coincidencia en la necesidad de normativas adecuadas, las que debieran ser elaboradas con la ayuda de los geriatras. En cuanto a los elementos para la valoración de la idoneidad de las pacientes para recibir un tratamiento, más de un tercio de los participantes mencionaron la utilidad de las pruebas cognitivas y del estado físico.

Este trabajo destacó el alto nivel de conciencia e interés por el tratamiento del CM en la población añosa, así como la voluntad de proponer soluciones. Algunos como el *Adjuvant Cytotoxic Chemotherapy in Older Women (ACTION)*, el *Adjuvant Studies for Women at Advanced Age* y el *Endocrine ± Surgical Therapy for Elderly Women* fueron terminados prematuramente por la falta de participantes. Sin embargo, otro realizado en EE.UU. demostró la superioridad de un esquema de QT combinada intravenosa en el control de la enfermedad en pacientes > 65 años. Actualmente se está llevando a cabo un trabajo basado en el ACTION en el Reino Unido, con aproximadamente 300 mujeres > 70 años.

Este estudio también señaló la necesidad de más colaboración entre geriatras y oncólogos para evitar que las pacientes añosas sean excluidas de los estudios o impedidas de recibir los tratamientos más adecuados. No se definió un consenso en cuanto a las herramientas más adecuadas para evaluar quiénes obtendrían más beneficios, lo que no invalida la necesidad de contemplar los aspectos físicos, psicológicos y sociales de cada paciente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/117125

Contacto Directo

con expertos

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

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

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono

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

.....

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Quimioterapia Intraperitoneal...	• Dr. Trimble, National Cancer Institute, 20892-7436, Bethesda, EE.UU.
1	Análisis de la Supervivencia General...	• Dr. G. N. Hortobagyi. Department of Breast Medical Oncology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, TX 77030-4009, Houston, Texas, EE.UU.
2	Supervivencia a Largo Plazo...	• Dr. K. J. Savage. British Columbia Cancer Agency, V5Z 4E6, Vancouver, Columbia Británica, Canadá
3	Ensayo de Fase II de una Primera...	• Dra. H. A. Wakelee. Stanford University and Cancer Center, CA 94305-5826, Stanford, California, EE.UU.
4	Evalúan el Papel de los Marcadores...	• Dr. S. Saxena. Indian Council of Medical Research, Institute of Pathology, 110029, Parel, Mumbai, India
5	Tratamiento Locorregional...	• Dr. R. Lencioni. Division of Diagnostic Imaging and Intervention, Department of Liver Transplantation, Hepatology, and Infectious Diseases, University Hospital Pisa, IT-56124, Pisa, Italia
6	Pronóstico de las Pacientes...	• Dr. W. B. Moreira. Centro de Quimioterapia Antitumoral e Inmunoterapia, 31130-110, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil
7	Estudio Multicéntrico de Fase II de S-1...	• Dr. S. Naito. Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japón
8	Tumores de la Vesícula y del Epitelio Biliar	• Dra. N. Katabi. Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY 10065, Nueva York, Nueva York, EE.UU.
9	La Precisión de la Biopsia Bronquial...	• Dr. Soler Cataluña. Hospital Universitario La Fe, Servicio de Neumología y Cirugía Torácica, 46026, Valencia, España.
10	Describen la Prevalencia...	• Dra. C. M. Wheeler. University of New Mexico Health Sciences Center, Department of Pathology and Department of Obstetrics and Gynecology, House of Prevention Epidemiology (HOPE), NM 87131, Albuquerque, Nuevo México, EE.UU.
11	Analizan el Estado Actual...	• Dr. W. F. Regine. Department of Radiation Oncology, University of Maryland, MD 21201, Baltimore, Maryland, EE.UU.
12	Estudian el Valor Predictivo Pronóstico...	• Dr. M. E. R. O'Brien. Royal Marsden Hospital, Department of Medicine, SM2 5PT, Sutton, Surrey, Reino Unido
13	La Influencia de la Edad...	• Dr. R. C. Leonard. Cancer Service, Imperial College Healthcare NHS Trust, W6 8RF, Londres, Reino Unido

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	¿Para qué uso fue aprobada la ixabepilona en los EE.UU.?	A) En el cáncer de mama primario. B) En el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado resistente a antraciclinas y taxanos. C) Como terapia de primera línea en el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado. D) Su uso es bajo protocolo estricto dado los efectos adversos.
2	¿Qué porcentaje de pacientes con melanoma metastásico tiene una supervivencia mayor que la estimada según los factores convencionales de riesgo?	A) Alrededor del 40%. B) Alrededor del 30%. C) Alrededor del 20%. D) Alrededor del 10%.
3	¿Cuáles de los siguientes son los efectos adversos más frecuentes del bevacizumab en el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas, de histología no escamosa, en estadio avanzado, en pacientes sin tratamiento previo?	A) La hipertensión arterial y la neutropenia. B) La trombocitopenia y la disnea. C) La nefrotoxicidad y la hipertensión arterial. D) La trombocitopenia y la neutropenia.
4	Señale cuáles de los siguientes marcadores biológicos se asocian con la recurrencia de los tumores que invaden la lámina propia:	A) La expresión de la p53. B) La expresión de la trombospondina 1. C) La expresión del factor de crecimiento y transformación beta. D) La expresión de VEGF.
5	¿Cuál es la principal limitación de los tratamientos locorregionales del carcinoma hepatocelular?	A) La toxicidad sistémica. B) La alta frecuencia de insuficiencia hepática. C) El deterioro de la función renal. D) La alta tasa de recurrencia.
6	¿Qué factores se asocian con la evolución del cáncer de mama en las embarazadas?	A) El tamaño del tumor y el grado de malignidad. B) La presencia de metástasis a distancia. C) El embarazo en sí mismo. D) Todos ellos.
7	¿Cuál de estas enzimas podría asociarse con valor predictivo de la respuesta a la terapia con S-1 cuando se determinan sus niveles intratumorales?	A) La guanidil ciclasa. B) La timidilato sintasa. C) La hexoquinasa. D) La lactato deshidrogenasa.
8	¿En qué pacientes son más comunes los colangiocarcinomas extrahepáticos?	A) En las mujeres. B) En los hombres. C) Afectan por igual a pacientes de ambos sexos. D) Depende de la edad.
9	¿Cuál de los siguientes factores posee mayor influencia sobre la precisión diagnóstica de la biopsia bronquial?	A) La edad del paciente. B) El tamaño de la muestra obtenida. C) El grado de diferenciación del tumor. D) El tipo de lesión endobronquial.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	En el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado resistente a antraciclinas y taxanos.	La ixabepilona fue aprobada en los EE.UU. para su uso en combinación con capecitabina en el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, resistente a antraciclinas y taxanos.	B
2	Alrededor del 10%.	En un estudio reciente en 397 pacientes con melanoma metastásico, el 10,8% presentaron una supervivencia de 18 meses o más luego de la quimioterapia.	D
3	La trombocitopenia y la neutropenia.	Las toxicidades de grado 3 y 4 observadas con bevacizumab fueron neutropenia (47% y 15%, respectivamente), trombocitopenia (11% y 15%), anemia (6% y 0%), disnea (6% y 2%) y neumonía bacteriana (4% y 0%) e hipertensión (4% y 2%).	D
4	La expresión del factor de crecimiento y transformación beta.	En este trabajo hallaron que el p53, el p21 y el VEGF se asocian en forma significativa e individual con la recurrencia de los tumores invasores hasta la lámina propia; no obstante, no se vinculan con un mayor riesgo en los tumores invasivos.	C
5	La alta tasa de recurrencia.	La principal limitación del tratamiento locorregional es la alta tasa de recurrencia tumoral, que en el caso de la ablación, alcanza el 80% a los 5 años.	D
6	Todos ellos.	Todos estos factores confieren un pronóstico sumamente desfavorable al cáncer de mama que se diagnostica durante la gestación.	D
7	La timidilato sintasa.	La cuantificación de los niveles tumorales de ARNm de la timidilato sintasa previos al tratamiento podrá tener un valor predictivo en relación con la respuesta a la terapia.	B
8	En los hombres.	Los colangiocarcinomas extrahepáticos son más frecuentes en los hombres, mientras que los intrahepáticos son igual de comunes en los hombres y en las mujeres.	B
9	El grado de diferenciación del tumor.	El grado de diferenciación del tumor es la variable que más afecta la precisión, ya que la probabilidad de lograr un diagnóstico definitivo con esta metodología es 25 veces mayor para los tumores bien diferenciados y 5,2 veces cuando no se halla necrosis.	C