

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

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

Volumen 21, Número 5, Mayo 2012

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas 3

Artículos distinguidos

A - Información Acerca del Diagnóstico al Paciente Oncológico

Ricardo Baldonado Cernuda, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Estudio de Fase III que Compara Capecitabina más Cisplatino Respecto de Capecitabina más Cisplatino con Capecitabina en Simultáneo con la Radioterapia en el Cáncer Gástrico con Extirpación Completa y con Disección Ganglionar D2: Estudio ARTIST
Lee J, Lim D, Kang W y colaboradores
Journal of Clinical Oncology 30(3):268-273, Ene 2012 8

2 - Proteínas KRAS y BRAF: Objetivos de Tratamiento y Biomarcadores Predictivos
Vakiani E, Solit D
Journal of Pathology 223(2):219-229, Ene 2011 9

3 - Cáncer de Mama Primario: Normativas de Práctica Clínica de la ESMO para el Diagnóstico, el Tratamiento y el Seguimiento
Aebi S, Davidson T, Cardoso F y colaboradores
Annals of Oncology 22(S5):9-14, May 2010 11

4 - Mutaciones de Inserción en el Exón 20 del Gen *EGFR* en el Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas: Datos Preclínicos y Repercusiones Clínicas
Hiroyuki Y, Susumu K, Costa D
Lancet Oncology 13(1):e23-31, Ene 2012 14

5 - Cáncer Biliar: Normas de Práctica Clínica ESMO para el Diagnóstico, el Tratamiento y el Seguimiento
Eckel F, Brunner T, Jelic S
Annals of Oncology 22(S6):40-44, Sep 2011 15

6 - Tratamiento de la Carcinomatosis Peritoneal Colorrectal con la Quimioterapia Sistémica: Análisis Conjunto de los Ensayos de Fase III N9741 y N9841 del North Central Cancer Treatment Group
Franko J, Shi Q, Sargent D
Journal of Clinical Oncology 30(3):263-267, Ene 2012 17

7 - Recomendaciones para el Trasplante Hepático por Carcinoma Hepatocelular: Informe de Consenso de una Conferencia Internacional
Clavien P, Lesurtel M, Perrier A y colaboradores
Lancet Oncology 13(1):11-22, Ene 2012 18

Novedades seleccionadas

8 - Destacan las Ventajas de la Radioterapia Preoperatoria para el Tratamiento de los Sarcomas de Partes Blandas
Sampath S, Schultheiss T, Wong Y y colaboradores
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 81(2):498-505, Oct 2011 22

9 - Los Efectos de la Combinación de Bevacizumab y Everolímús en el Cáncer Colorrectal Refractario con Metástasis
Altomare I, Bendell J, Hurwitz H y colaboradores
Oncologist 16(8):1131-1137, Jul 2011 23

10 - Reconocen Parámetros Asociados con Mutaciones del Gen *BRAF* Relacionados con Peor Pronóstico en Pacientes con Cáncer de Pulmón
Marchetti A, Felicioni L, Buttitta F y colaboradores
Journal of Clinical Oncology 29(26):3574-3579, Sep 2011 24

11 - Identifican los Factores Predictivos de Recurrencia Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas en Estadio Precoz, Sometidos a Resección Completa
Maeda R, Yoshida J, Nagai K y colaboradores
Chest 140(6):1494-1502, Dic 2011 27

Contacto Directo 29

Autoevaluaciones de Lectura, 30

Respuestas Correctas 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	A, 1, 3-5, 8, 10, 11
Atención Primaria	A, 5, 6
Bioquímica	2-4, 10, 11
Cirugía	A, 1, 5, 11
Diagnóstico por Imágenes	A, 11
Diagnóstico por Laboratorio	2-4, 10
Endocrinología y Metabolismo	3
Epidemiología	1, 7
Farmacología	1, 2, 4, 6, 9
Gastroenterología	1, 5-7, 9
Genética Humana	4, 10
Medicina Familiar	A, 5, 6
Medicina Farmacéutica	2, 6
Medicina Interna	8, 9
Neumonología	11
Obstetricia y Ginecología	3
Trasplantes	7





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Científico

Daniel Lewi

Comité de Expertos en Oncología

(en actualización)

Ana María Alvarez, Francisco Arcia Romero, Arturo Arrighi, Arturo Beltrán Ortega, Edgardo Bernardello, Dante Calandra, Jesús Cárdenas Sánchez, Federico S. Coppola, Hernán Cortés Funes, H. Pablo Curutchet, Gustavo de Simone, René Del Castillo, Jaime de la Garza, Alba de la Torre, Carlos Garbino, Javier García Conde, Jorge Gori, Eduardo Luis Huertas, Bernardo A. Leone, 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.

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elias N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batouni, Pablo Bazerque, 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, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaia, 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, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentiniuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

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

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

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

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

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Fuentes Científicas

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

Artículos distinguidos

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

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

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

A - Información Acerca del Diagnóstico al Paciente Oncológico



Ricardo Baldonado Cernuda

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Doctor en Medicina, especialista en Cirugía General, Hospital Universitario Central de Asturias y Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat/a.htm

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



+ Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Introduction: *The information process in the diagnosis of cancer depends on geographical or cultural differences, and in addition this action is often determined by the negative connotations associated with the word "cancer".* **Objective:** *To assess the amount of information provided by hospital physicians in the Principality of Asturias (Spain) as well as their opinion and self-assessment in this process.* **Materials and methods:** *A descriptive cross-sectional study in 46 physicians of Medical Oncology, General Surgery and Radiotherapy in four Asturian Hospitals (Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital de Cabueñes, Hospital de Jove and Hospital San Agustín).* **Results:** *65.2% usually provide the diagnosis. Only ten physicians (21.7%) habitually provide patients with all the information. The word "cancer" is exclusively used by two physicians (4.3%). Although 58.7% report knowledge of law 41/2002, just 10.2% record information in the history. More than half of physicians assess themselves as having good ability to break bad news, however only 11 (23.9%) have specific training.* **Conclusions:** *A significant percentage of clinicians provide the patient with the diagnosis without disclosing all the information. The word "cancer" is used exceptionally. Just above average know law 41/2002. Only 23.9% of physicians have received training in breaking bad news.*

Resumen

Introducción: El proceso de información sobre el diagnóstico de cáncer está sujeto a diferencias geográficas o culturales y, en muchas ocasiones, esta acción está además determinada por las connotaciones negativas que conlleva la palabra "cáncer". **Objetivo:** Conocer la información oncológica proporcionada por facultativos hospitalarios del Principado de Asturias así como su opinión y autoevaluación en este proceso. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo transversal en 46 facultativos de Oncología Médica, Cirugía General y Radioterapia de 4 hospitales públicos: Universitario Central de Asturias, Cabueñes, Jove y San Agustín. **Resultados:** El 65.2% de los médicos revela habitualmente el diagnóstico. Sólo 10 facultativos (21.7%) proporcionan al paciente toda la información completa de forma habitual aunque únicamente 2 (4.3%) emplean la palabra "cáncer". El 58.7% refiere conocer la ley 41/2002, pero sólo el 10.2% registra en la historia la información. Más de la mitad se autoevalúa con buena capacidad para comunicar malas noticias, y sólo 11 (23.9%) declaran formación al respecto. **Conclusiones:** Un porcentaje considerable de facultativos revela el diagnóstico al paciente, aunque evitan proporcionar la información completa, utilizando excepcionalmente el término "cáncer". Poco más de la mitad conoce la ley 41/2002. Sólo 1 de cada 4 facultativos ha recibido formación sobre cómo dar malas noticias.

A lo largo de la historia, la palabra "cáncer" ha sido vinculada con una fuerte connotación negativa cargada de sentimientos intensos y generalmente asociada con la muerte, por lo que transmitir a alguien el diagnóstico de cáncer es un tema controvertido entre los profesionales de la salud. Sin embargo, el hecho de informar acerca de su diagnóstico a un paciente oncológico no es algo cerrado e igual de país a país, de cultura a cultura, de un momento de la historia a otro y de persona a persona.

En la actualidad, en los países mediterráneos todavía se tiende a ocultar el diagnóstico y no se utiliza la palabra cáncer por las sugerencias negativas que se le asocian, ya que estas sociedades siguen relacionando el cáncer en forma directa con enfermedad incurable y muerte, aunque palabras como "tumor" o "tumor maligno" son mejor aceptadas. En contraposición, en los países anglosajones no se comparte este tipo de cultura.¹

En ocasiones se aducen varias razones para ocultar el diagnóstico de cáncer a los pacientes,² aunque se puede afirmar también que la verdad es un poderoso agente terapéutico, aunque todavía necesitamos conocer de forma adecuada la medida justa para su correcta utilización. Además,

Participaron en la investigación: S Franco Correia, MP Mosteiro Díaz, A Fernández Feito, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

no hay nada peor que el no saber, el miedo a lo desconocido, la ansiedad y los problemas que estos condicionantes ocasionan.

Muchas veces el silencio o las evasivas del médico y de otros profesionales ante las preguntas del paciente tienen mucho significado para éste. La ausencia de información condicionará la llegada al paciente de otro tipo de información inadecuada, como son los comentarios de otros profesionales escuchados por casualidad, los cambios de tratamiento con la evolución de la enfermedad, las modificaciones en la conducta de las personas (incluso familiares y amigos) y los profesionales hacia el paciente, el deterioro físico, entre otras.

La atención sanitaria en España está cubierta por los diferentes servicios de salud de las comunidades autónomas. En la comunidad del Principado de Asturias, la atención se extiende al 100% de la población; el servicio asturiano de salud atiende a una población de alrededor de 1 200 000 habitantes, y ofrece cobertura gratuita durante todo el proceso oncológico, desde el diagnóstico hasta la recuperación y rehabilitación del paciente, incluida la atención al domicilio en cuidados paliativos. Esta prestación sanitaria conlleva que el enfermo y su familia interactúen en diferentes servicios (cirugía, oncología, radioterapia, rehabilitación, etc.) con el personal facultativo, lo que implica que la información recibida sea una variable muy importante a tener en cuenta en todo el proceso terapéutico.

En este trabajo nos proponemos conocer la situación real en cuanto a la información facilitada a los pacientes oncológicos por el personal médico, en los principales hospitales de la red sanitaria del Principado de Asturias que cuentan con servicios de oncología médica, quirúrgica y radioterápica, así como conocer la opinión de los profesionales y su autoevaluación con respecto al proceso de información.

Materiales y métodos

Estudio

Estudio descriptivo transversal mediante encuesta a facultativos de servicios médicos (Oncología Médica, Radioterápica y Cirugía General) que tratan con pacientes oncológicos (cáncer colorrectal y de mama) en hospitales de la red sanitaria pública del Principado de Asturias. Los hospitales incluidos fueron: Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo), Hospital de Cabueñes (Gijón), Hospital San Agustín (Avilés) y Hospital de Jove (Gijón).

El estudio fue evaluado positivamente por el Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias.

La recolección de datos se llevó a cabo entre los meses de septiembre y diciembre de 2010.

Sujetos y métodos

Criterios de inclusión de facultativos: pertenecer a la plantilla orgánica de los servicios descritos, aceptar voluntariamente participar y completar todos los ítems del cuestionario.

De un total de 58 médicos de plantilla, 3 no aceptaron participar y 9 no completaron el cuestionario; por tanto, el estudio se realizó sobre 46 sujetos.

Los datos fueron obtenidos mediante una entrevista personal, utilizando una encuesta autoaplicada diseñada a tal efecto, con un tiempo de realización de entre 5 y 10 minutos. En la encuesta se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

- Edad y sexo.
- Años de ejercicio profesional una vez completado el período de formación como médico interno residente

(MIR): menos de un año, de 1 a 5 años, de 6 a 10 años, más de 10 años.

- Especialidad médica.
- Frecuencia de la revelación en la práctica clínica del diagnóstico/pronóstico de cáncer a los pacientes: siempre, casi siempre, a veces, nunca.
- Opinión acerca de si el paciente debe estar informado de su situación clínica relacionada con el cáncer, incluyendo diagnóstico y pronóstico: siempre, casi siempre, a veces, nunca.
- Experiencia de una situación en la que la familia conocía el diagnóstico o pronóstico en relación con una enfermedad oncológica y el paciente la desconocía: muchas veces, algunas veces, pocas veces, nunca.
- Vivencia de haber sido solicitado por la familia para que, en caso que el paciente tuviera cáncer, no se le informara: muchas veces, algunas veces, pocas veces, nunca.
- Situación en la que el facultativo conoce el diagnóstico de cáncer pero el paciente aún no.
 - Información que el médico daría al paciente: no brindaría información al paciente con relación a su diagnóstico, daría alguna información pero no detallada, brindaría toda la información con relación a su diagnóstico, sólo daría la información que me pidiera el paciente.
 - En caso de que el paciente preguntara el diagnóstico: le revelaría el diagnóstico, no se lo revelaría.
 - Palabra utilizada por el médico para revelar el diagnóstico al paciente: cáncer, tumor, neoplasia, otra.
 - En caso de que un familiar le pidiera que le informara antes que al paciente: daría la información a la familia antes que al paciente, no daría la información a la familia antes que al paciente, no daría la información a la familia y le explicaría los motivos, otra.
 - Conocimiento del médico acerca de la legislación sobre la información que debe brindarse al paciente, de la ley 41/2002 Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica: sí, no.
 - Frecuencia con que registra en la historia clínica el hecho de haber informado y tipo de información al paciente o a la familia: siempre, casi siempre, a veces, nunca.
 - Formación específica en "cómo dar malas noticias": sí, no.
 - Autoevaluación de la capacidad para dar malas noticias: muy buena, buena, razonable, escasa, muy escasa.

Análisis estadístico

Los resultados se volcaron a una base de datos utilizando el programa SPSS, versión 15.0 para Windows, V 15.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EE.UU.).

La edad se expresó como media (M), desviación estándar (DE) y rango. El resto de las variables se expresaron de forma global, por porcentajes o de ambas formas.

Resultados

La media de edad fue de 45.1 ± 10.3 años (intervalo: 31-60). Treinta médicos (65.2%) fueron hombres y 16 (34.8%), mujeres; 35 (76.1%) tenían una experiencia clínica superior a 10 años, mientras que 4 (8.7%) tenían una experiencia de entre 5 y 10 años y 7 (15.2%), de menos de 5 años. Más de la mitad de los participantes eran cirujanos generales (29, 63.1%), mientras que 11 (23.9%) eran oncólogos médicos y sólo 6 (13%) eran oncólogos radioterapeutas.

Los resultados sobre la frecuencia de la revelación en la práctica clínica del diagnóstico/pronóstico de cáncer a los pacientes y la opinión sobre si el paciente debería estar informado de toda su situación clínica se muestran en la Tabla 1; se destaca que sólo 7 facultativos informaban siempre del diagnóstico oncológico a sus pacientes, mientras que 10 opinaban que debía informarse siempre de toda la situación clínica relacionada con el cáncer, incluidos el diagnóstico y el pronóstico.

Una mayoría (67.4%) refirió que muchas veces había experimentado la situación en la que la familia conocía el diagnóstico o el pronóstico de la enfermedad oncológica y el paciente la desconocía. La situación en la que la familia solicitó al facultativo que, en caso de tener cáncer, no le informara al paciente, fue respondida como "muchas veces" por más de la mitad (54.3%) de los facultativos (Tabla 1).

Respecto de la actitud y la opinión de los médicos acerca de la información sobre el diagnóstico brindada a los pacientes, el grado de información y la palabra habitualmente utilizada para hacerlo se muestran en la Tabla 2, en la que se destaca que sólo 10 (21.7%) facilitaban generalmente toda la información, mientras que 38 (82.6%) respondieron que revelarían toda la información en caso que el paciente lo demandara.

La palabra cáncer solo fue utilizada por 2 médicos (4.3%) para referirse a la afección oncológica con los pacientes, y la mitad (50%) revelaría el diagnóstico a la familia antes que al enfermo.

Veintisiete (58.7%) facultativos refirieron conocer la ley 41/2002, mientras que 19 (41.3%) la desconocían. Sólo 10 médicos (21.7%) registraban siempre en la historia clínica la información brindada a los pacientes.

En cuanto a la formación, 11 (23.9%) médicos manifestaron tener una formación específica en cómo dar malas noticias, mientras que 35 (76.1%) no la tenían. Respecto de los resultados de la autoevaluación sobre la capacidad para dar malas noticias, se destaca que el 52.2% de los facultativos se autoevaluó como con una capacidad muy buena o buena.

Discusión

Brindar información acerca del diagnóstico de cáncer no resulta fácil para los profesionales de la salud y constituye un dilema difícil de resolver en el que influyen las diferencias culturales, entre otros factores. Como observamos en la Tabla 1, existe una importante disparidad en las respuestas; así, mientras la mitad de los médicos participantes contestó que casi siempre revelaba el diagnóstico, sólo el 15.2% lo notificaba siempre y, por el contrario, el 34.8% sólo lo comunicaba a veces o nunca. En este sentido, se han descrito diferencias significativas en la práctica habitual entre los EE.UU., los países del norte de Europa y los países latinos. Mientras en los EE.UU. el debate pasó hace unos años de "informar o no" a "cómo informar", en Europa la cuestión va de un extremo a otro: en los países del norte, la mayoría de los médicos revela el diagnóstico mediante una práctica estandarizada, mientras que en los países del sur y oriente la actitud es más paternalista y los pacientes con frecuencia son "protegidos" de esa información.¹ En España, Estapé y col., en 1993³ aportaron tasas de conocimiento explícito de la enfermedad del 15% en pacientes hospitalizados, mientras que Centeno Cortés y col., en 1994,⁴ mostraron que el 68% de los enfermos en fase terminal no había sido informado de su diagnóstico, aunque la sospecha de padecer

Tabla 1. Revelación del diagnóstico oncológico y opinión de los facultativos y la familia

Revelación/opinión diagnóstica	Nº casos	%
Revelación del diagnóstico		
Siempre	7	15.2
Casi siempre	23	50
A veces	15	32.6
Nunca	1	2.2
Opinión respecto de dar información completa del diagnóstico		
Siempre	10	21.7
Casi siempre	23	50
A veces	13	28.3
Conocimiento previo del diagnóstico por la familia		
Muchas veces	31	67.4
Algunas veces	12	26.1
Pocas veces	2	4.3
Nunca	1	2.2
La familia solicitó que no se revelara el diagnóstico de cáncer al paciente		
Muchas veces	25	54.3
Algunas veces	18	39.1
Pocas veces	2	4.3
Nunca	1	2.2

cáncer llegaba al 60%. Como se puede observar, estos porcentajes de conocimiento de la enfermedad hace 17 años son sensiblemente inferiores a la práctica manifestada por los médicos en nuestra encuesta.

Respecto de la opinión relacionada a si informar de una forma completa el diagnóstico de cáncer a los pacientes, registramos resultados similares a los obtenidos acerca de la práctica de la información, y sólo 10 facultativos (15.2%) opinaron que debe informarse siempre.

La relación médico-paciente debería fundamentarse sobre una base de confianza, que permitiera al profesional explicar, en un lenguaje comprensible, lo que se está planteando para hacer frente a la enfermedad, con tiempo y espacio para que el paciente exponga sus dudas y preocupaciones y poder aclararlas de forma adecuada. Si embargo, en caso de una enfermedad de mal pronóstico o terminal, esta relación no suele llevarse a cabo de una forma tan clara, con lo que existen muchos motivos que los partidarios de la "no información" presentan para justificar su decisión de no informar, con argumentos como que hacerlo sólo agregaría más ansiedad al paciente, hecho que podría evitarse (engaño benevolente); que muchos pacientes no comprenderían el objetivo ni las repercusiones de la información o que los enfermos con enfermedades graves, con clínica de deterioro, o ambas, incluso cuando manifiestan querer saber, ya que en realidad prefieren no hacerlo.⁵ En un estudio de Arraras y col. de 1995,⁶ sobre 89 pacientes con cáncer avanzado, el 22% declaró conocer el diagnóstico completo, el 24% tenía información parcial pero sabía que se trataba de cáncer y el resto refería un diagnóstico distinto.

El conocimiento previo del diagnóstico por parte de la familia antes que el propio paciente se describió mayoritariamente como habitual, con la excepción de 3 (6.5%) facultativos que respondieron que pocas veces o nunca los familiares conocen antes que el paciente el diagnóstico de cáncer. Además, es un hecho frecuente (54.3%) que las familias soliciten que no se informe al paciente de su enfermedad (Tabla 2). Históricamente, ocultar el diagnóstico al paciente en relación con una enfermedad grave o terminal fue la norma en todas las sociedades,⁷ actitud que era compartida por los profesionales de la salud y los familiares, con lo que existían

en la práctica situaciones de "conspiración de silencio", que todavía perduran, en menor medida en la actualidad. Esto constituye un acuerdo implícito o explícito, por parte de familiares, amigos y profesionales, de alterar la información que se le brinda al paciente con el fin de ocultarle el diagnóstico, el pronóstico, la gravedad de la situación o todas estas situaciones.^{8,9}

La conspiración de silencio se ha relacionado con la dificultad de los profesionales para dar malas noticias.⁸ Por ejemplo, cuando un profesional le dice a un paciente en fase terminal: "Podemos ir controlando la enfermedad. Ahora toca esperar y cuando se haya estabilizado nos plantearémos continuar con el tratamiento", está actuando, además, con lo que se entiende como la "conspiración de la palabra",¹¹ con lo que ingresa en una dinámica de engaño difícilmente justificable desde el punto de vista moral. Asimismo, esta situación puede generar en el paciente la sensación de incomprensión y engaño, lo que puede conducir a un estado de depresión con la aparición de síntomas añadidos de miedo e ira e inducir condiciones que disminuyen el umbral de percepción del dolor y otros síntomas. Además, es importante tener presente en esta situación la imposibilidad del paciente para solucionar algunas aspectos vitales y asuntos que hubiera querido resolver.^{12,13}

El hecho de que más del 50% de las familias soliciten al médico la ocultación del diagnóstico al paciente coincide con los resultados de otras encuestas realizadas en España a familiares de pacientes oncológicos, en las que el 60% al 70% no deseó que se le informe al paciente. Con esto se verifica que estas cifras de rechazo diagnóstico son superiores a las obtenidas en la población que no se encuentra en la situación de tener un familiar afectado por una enfermedad oncológica.^{14,15}

Otro aspecto relevante son las respuestas respecto del término utilizado para revelar el diagnóstico, en las que sólo 2 facultativos (4.3%) emplean la palabra cáncer, mientras la mayoría (87%) utiliza la palabra neoplasia o tumor. Como hemos señalado previamente, hacer referencia a cáncer o tumor maligno se asocia en nuestra cultura con una alta connotación negativa, con una enfermedad penosa de larga duración, donde son frecuentes tanto los dolores físicos como los sufrimientos morales, con el agregado de las molestias y los efectos secundarios e indeseables de los distintos tratamientos, que acaban terminando con la vida del paciente.¹ Sin embargo, términos como tumoración o neoplasia son más imprecisos y parecen quitar gravedad al proceso, lo que abre una puerta de esperanza de restablecimiento. En un estudio en nuestra comunidad realizado en 1996¹⁶ se comprobó que sólo el 7.4% de los pacientes sabía que sufría cáncer, mientras que el 59.2% decía tener un tumor, quiste, pólipo, verruga,

Tabla 2. Actitud de los facultativos sobre la información oncológica y el grado de información

Actitud sobre la información y su calidad	Nº casos	%
Tipo de información que se brinda al paciente		
Ninguna información	2	4.3
Alguna información pero no detallada	20	43.5
Toda la información	10	21.7
Sólo la que el paciente solicite	14	30.4
Actitud en caso que el paciente solicite el diagnóstico		
Lo revelaría	38	82.6
No lo revelaría	8	17.4
Palabra utilizada para revelar el diagnóstico oncológico		
Cáncer	2	4.3
Neoplasia	34	73.9
Otra	4	8.7
Tumor	6	13.1
Actuación ante la demanda de información de la familia antes que el paciente conozca la enfermedad		
Daría la información a la familia antes que al paciente	23	50
No daría la información a la familia antes que al paciente	6	13
No daría la información a la familia y les explicaría	3	6.5
Otro	14	30.4

etc., y el resto desconocía el diagnóstico. En otro estudio publicado en 1999, el 19% de los pacientes estaba informado de su diagnóstico de cáncer.¹⁷

Por último, debemos resaltar que 27 facultativos refirieron conocer la ley 41/2002,¹⁸ y que tan sólo 10 registraban siempre en la historia clínica la información brindada a los pacientes, norma señalada en el artículo 4.1 de dicha ley. En lo que respecta a la formación específica acerca de cómo dar malas noticias, sólo un tercio de los facultativos había recibido formación, en contraposición con la autoevaluación muy buena o buena en la capacidad para dar malas noticias manifestada por más de la mitad (52.2%) de los médicos encuestados.

Estas circunstancias –escaso grado de conocimiento normativo y bajo porcentaje de facultativos con formación específica acerca de cómo dar malas noticias– sugieren, en nuestra opinión, la necesidad de realizar un esfuerzo en fomentar y ampliar la formación sobre la información en este grupo estratégico de médicos que diariamente tratan con este tipo de pacientes y sus familias.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Bibliografía

- Stiefel F, Senn HJ. Cancer diagnosis disclosure in a Spanish hospital: how do they discuss treatment options? *Ann Oncol* 3:422, 1992.
- Baile W, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale E, Kudelka A. SPIKES - A Six-Step Protocol for delivery Bad News: Application to the Patient with Cancer. *The Oncologist* 5:302-311, 2000.
- Estapé J, Palombo H, Hernández E, Daniels M Estapé T, Grau JJ et al. Cancer diagnosis disclosure in a Spanish Hospital. *Ann Oncol* 3:451-454, 1993.
- Centeno Cortés C, Núñez Olarte JM. Questioning diagnosis disclosure in terminal cancer patients: a prospective study evaluating patient's responses. *Palliat Med* 8:39-44, 1994.
- Beaucham TL, Childress JF. Principios de Ética Biomédica. Masson 4ª ed. Barcelona; 1999.
- Arraras JJ, Illaramendi JJ, Valerdi JJ, Wright SJ. Truth telling to the patient in advanced cancer: family information filtering and prospects for change. *Psychoncology* 4:191-196, 1995.
- Field D, Copp G. Communication and awareness about dying in the 1990's. *Palliat Med* 13:459-468, 1999.
- Arranz P, Barbero J, Barreto P, Bayés R. Intervención emocional en Cuidados Paliativos. Modelos y protocolos. Ariel. Barcelona; 2003.
- Hallenbeck J, Arnold R. A Request for Nondisclosure: Don't Tell Mother. *J Clin Oncol* 25:5030-5034, 2007.
- Buckman R. Breaking Bad News: why it is so difficult? *Br Med J* 288:1597-9, 1984.
- Oliver D. Ethical issues in palliative care - an overview. *Palliat Med* 7(suppl2):15-20, 1993.
- Bruera E, Willey JS, Palmer JL, Rosales M. Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions. *Cancer* 94:2076-80, 2002.
- Barbero J. El derecho del paciente a la información: el arte de comunicar. *An Sist Sanit Navar* 29(suppl3): 19-27, 2006.
- Senra Varela A, López A, López JJ, Quintela D. La opinión de los parientes de enfermos con cáncer sobre la comunicación del diagnóstico de cáncer. *Neoplasia* 12:19-22, 1995.

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 - Estudio de Fase III que Compara Capecitabina más Cisplatino Respecto de Capecitabina más Cisplatino con Capecitabina en Simultáneo con la Radioterapia en el Cáncer Gástrico con Extirpación Completa y con Disección Ganglionar D2: Estudio ARTIST

Lee J, Lim D, Kang WK y colaboradores

Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur y otros centros participantes

[Phase III Trial Comparing Capecitabine plus Cisplatin versus Capecitabine plus Cisplatin with Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer with D2 Lymph Node Dissection: The ARTIST Trial]

Journal of Clinical Oncology 30(3):268-273, Ene 2012

El agregado de radioterapia a la quimioterapia con capecitabina más cisplatino no se asocia con una reducción significativa del índice de recurrencia respecto de la quimioterapia aislada, en los enfermos con cáncer gástrico que han sido sometidos a cirugía curativa con resección ganglionar D2.

El cáncer gástrico, la segunda causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, se asocia con un índice alto de recurrencia locorregional y a distancia, luego de la cirugía. Diversos metanálisis han sugerido que la quimioterapia adyuvante sería especialmente útil para mejorar la supervivencia. A pesar de ello, todavía no existe un esquema estándar de quimioterapia para estos pacientes, especialmente en los países en los cuales la resección ganglionar D2 se realiza de rutinaria.

La radioterapia local en combinación con la quimioterapia adyuvante podría ser particularmente útil en estos enfermos. El estudio realizado por el *Intergroup 0116* (INT-0116), la investigación de fase III más amplia disponible a la fecha, comparó el efecto de la quimioterapia más radioterapia (QT + RT) respecto de la observación luego de la cirugía y demostró que la primera estrategia se asocia con mejoras significativas en la evolución de los enfermos con cáncer gástrico, con índices de supervivencia global a los 3 años de 50% y 41%, respectivamente. Una limitación importante del estudio, sin embargo, ha sido que en el 90% de los pacientes sólo se realizó resección ganglionar D0 o D1.

Los expertos señalan que si bien el beneficio asociado con la D2, respecto de la D1, no ha sido confirmado, la eficacia de la QT + RT en combinación con la cirugía debe ser evaluada en estos pacientes. De hecho, añaden, este tipo de resección ganglionar es el procedimiento que se aplica con mayor frecuencia en Asia y Europa. En un estudio retrospectivo reciente efectuado por los autores, la QT + RT adyuvante se asoció con una mayor supervivencia y con índices más bajos de

recidiva local en los enfermos con cáncer gástrico, sometidos a resección ganglionar D2 (índices de supervivencia global a los 5 años de 57% en el grupo de QT + RT en comparación con 51% en los enfermos no asignados a QR + RT).

El *Adjuvant Chemoradiation Therapy in Stomach Cancer* (ARTIST) fue el primer estudio destinado a evaluar la eficacia de la QT + RT posquirúrgica como terapia adyuvante en pacientes con cáncer gástrico sometidos a resección curativa y extirpación ganglionar ampliada D2.

Actualmente, uno de los esquemas de QT más utilizados en los pacientes de Asia con cáncer gástrico metastásico no pasible de cirugía consiste en la combinación de capecitabina más cisplatino (XP); por su parte, un estudio previo demostró la tolerabilidad y la eficacia de la capecitabina en combinación con la RT (XRT) en enfermos con cáncer de recto. Sobre la base de estos datos, en el presente estudio los autores compararon la evolución asociada con el tratamiento con 6 ciclos de QT con XP respecto de 2 ciclos de XP, seguidos de XRT y otros 2 ciclos de XP en pacientes con cáncer gástrico sometidos a disección ganglionar D2.

Pacientes y métodos

Los enfermos presentaban adenocarcinoma de estómago confirmado histológicamente. Tenían 18 años o más y habían sido sometidos a cirugía gástrica sin enfermedad residual (gastrectomía R0) y a disección ganglionar D2. Los pacientes tenían un estado general 0 o 1 según los criterios del *Eastern Cooperative Oncology Group* y funciones normales cardíaca, hepática, renal y de la médula ósea. Los participantes debían haber sido sometidos a cirugía gástrica curativa en bloque con márgenes negativos y disección ganglionar D2 o mayor. Los pacientes fueron asignados a XP adyuvante o a XP/XRT/XP; los factores que se tuvieron en cuenta para la estratificación fueron el estadio de la enfermedad y el tipo de cirugía (gastrectomía total o subtotal). La QT del grupo XP incluyó 6 ciclos de capecitabina (1 000 mg/m² dos veces por día en los días 1 a 14 más cisplatino en dosis de 60 mg/m² el primer día, cada 3 semanas), mientras que los enfermos asignados a XP/XRT/XP recibieron 2 ciclos de XP en las mismas dosis, luego RT local (45 Gy; 1.8 Gy por día, 5 días por semana durante 5 semanas) simultáneamente con capecitabina (825 mg/m² dos veces por día) y, por último, otros 2 ciclos de XP en la dosis inicial.

El criterio principal de valoración en el ARTIST fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE); las variables secundarias de evaluación incluyeron la supervivencia global, los índices de recurrencia y la toxicidad. En los análisis de variables únicas y múltiples se aplicaron pruebas de orden logarítmico y de Cox, respectivamente.

Resultados

Entre 2004 y 2008 fueron reclutados 458 enfermos. Las características basales de los pacientes fueron semejantes en los dos grupos de tratamiento. Luego de la cirugía, el 75.4% de los enfermos asignados a XP (172 de 228) y el 81.7% de los tratados con el esquema XP/XRT/XP (188 de 230) completaron el protocolo. Un total de 227 pacientes del grupo



Información adicional en www.siic.salud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

XP/XRT/XP recibió 2 ciclos de XP y 203 ingresaron en la fase posterior; sólo 3 de ellos no pudieron completar el curso de las 5 semanas de tratamiento. Ciento ochenta y ocho pacientes de los 200 que completaron la segunda fase recibieron los 2 ciclos adicionales de QT con XP.

Del 1% al 12% de los enfermos de ambos grupos presentaron efectos adversos no hematológicos de grado 3 a 4: vómitos, estomatitis, síndrome de manos y pies (SMP) y diarrea. Se comprobó neutropenia grado 4 en el 5.7% de los enfermos del grupo de XP y en el 4.8% de los pacientes asignados a XP/XRT/XP, en tanto que se registró neutropenia de grado 3 en el 35% y el 43.6% de los casos, respectivamente. El 13.7% y el 10.6% de los enfermos, en igual orden, presentaron SMP de grado 2 a 3, aunque sólo 2.2% y 3.1% de los sujetos, en el mismo orden, presentaron SMP de grado 3.

Durante el estudio se produjeron 2 fallecimientos: un paciente murió por neutropenia y *shock séptico* durante el tratamiento con XP y un enfermo del grupo de XP/XRT/XP falleció por neumonía no asociada con neutropenia.

Los efectos adversos motivaron cambios terapéuticos (demoras o reducciones de la dosis) en el 52% y 35% de los sujetos de los grupos de XP y XP/XRT/XP, respectivamente. La neutropenia fue el efecto adverso que con mayor frecuencia motivó cambios en los esquemas de terapia. La mayoría de los casos de neutropenia de grados 3 o 4 remitió espontáneamente sin necesidad de tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. La frecuencia de complicaciones posquirúrgicas, tales como íleo, no aumentó en relación con la terapia adyuvante.

Después de una mediana de seguimiento de 53.2 meses (36.9 a 77.3 meses) se registraron 127 recidivas (72 en el grupo de XP y 55 en el grupo de XP/XRT/XP). La SLE estimada a los 3 años fue de 78.2% en el grupo de XP/XRT/XP y de 74.2% en los enfermos asignados a XP ($p = 0.0862$). En un subanálisis de los 396 enfermos con ganglios linfáticos positivos, la SLE estimada a los 3 años fue significativamente mayor en el grupo de XP/XRT/XP (77.5%) respecto de los enfermos que sólo recibieron XP (72.3%; $p = 0.0365$). En los análisis de variables múltiples que consideraron el estadio y el tratamiento, el agregado de la RT prolongó la SLE en forma significativa, con un *hazard ratio* (HR) de 0.6865 (intervalo de confianza del 95%: 0.4735-0.9952; $p = 0.0471$). No se observaron diferencias sustanciales en los índices de recidiva regional o a distancia entre los dos grupos de tratamiento.

Discusión

Los hallazgos de la presente investigación indicaron que la QT con XP, sola o en combinación con RT, es bien tolerada por los enfermos con cáncer gástrico; los índices de tratamiento completo fueron altos en los dos grupos: 75% en el grupo de XP y 82% en el grupo de XP/XRT/XP. Igualmente, la frecuencia de eventos adversos de grado 3 a 4 fue baja en ambos grupos.

Globalmente, no se encontraron diferencias significativas en la SLE con el agregado de la RT a la QT posquirúrgica, en los enfermos sometidos a disección D2. De hecho, añaden los autores, el beneficio de la RT adyuvante es un tema discutido, ya que muchos grupos sostienen que la resección D2 es suficiente para controlar las recurrencias locorregionales. Los resultados de los estudios previos, sin embargo, son difíciles de interpretar por el escaso número de enfermos evaluados. El ARTIST es el primer trabajo que evaluó el papel de la QT + RT en los enfermos con cáncer gástrico sometidos a resección ganglionar D2 y el primero que analiza la eficacia del esquema que incluye XP.

Diversas investigaciones mostraron que la QT + RT que incluye capecitabina es eficaz y segura en los enfermos con

cánceres del tracto digestivo superior o del recto. El esquema XP es una de las modalidades más usadas en el contexto de la terapia paliativa de primera línea en los países en los cuales el cáncer de estómago es muy común.

En el presente estudio, los tratamientos fueron bien tolerados; un porcentaje alto de los pacientes de cada grupo logró completar la terapia. El SMP es un efecto adverso frecuente en los enfermos tratados con capecitabina; no obstante, la incidencia del trastorno de grado 3 fue baja en ambos grupos.

En cambio, la frecuencia de SMP de grado 2 a 3 fue mayor en los enfermos que recibieron 6 ciclos de XP en comparación con los sujetos del grupo de XP/XRT/XP, posiblemente porque la dosis de capecitabina durante la RT fue más baja, de 825 mg/m² dos veces por día.

La incidencia del SMP de grado 3 (2.2%) en el grupo de XP del ARTIST fue similar a la que se registró en los pacientes de un estudio previo que recibieron XP o fluorouracilo y leucovorina más cisplatino (4%). En cambio, la frecuencia de neutropenia de grado 3 a 4 fue mayor en el primer caso (47% en comparación con 16%). A pesar de ello, en los dos grupos del ARTIST, la incidencia de neutropenia febril fue baja, inferior al 1%.

Aunque no se dispone de resultados definitivos, la información en conjunto sugiere que la QT posquirúrgica o perquirúrgica se asocia con beneficios importantes en términos de la supervivencia.

En el presente trabajo, si bien no se registraron diferencias significativas en la SLE entre los dos grupos, ésta fue sustancialmente mayor en los enfermos con ganglios positivos, asignados a XP/XRT/XP. Asimismo, el análisis de variables múltiples confirmó la SLE más alta en relación con el tratamiento con XP/XRT/XP, luego de considerar el estadio (estadios IB y II en comparación con los estadios III y IV; $p = 0.471$; HR: 0.6865) en los enfermos con ganglios positivos. Aun así se requieren más estudios para establecer conclusiones firmes al respecto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128825

2 - Proteínas KRAS y BRAF: Objetivos de Tratamiento y Biomarcadores Predictivos

Vakiani E, Solit DB

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

[KRAS and BRAF: Drug Targets and Predictive Biomarkers]

Journal of Pathology 223(2):219-229, Ene 2011

Se presenta una revisión de los conocimientos actuales y las potenciales metas terapéuticas de las mutaciones de las familias de proteínas KRAS y BRAF en pacientes oncológicos.

Las proteínas RAS actúan como GTPasas. Estas moléculas son codificadas por tres genes *Ras*, cuya transcripción da lugar a cuatro proteínas de alta homología (HRAS, KRAS 4A y 4B, NRAS). La unión de factores de crecimiento con sus receptores facilita la intervención de moléculas adaptadoras, como la proteína Grb2, para estimular y activar los factores de intercambio de guanidilnucleótidos (GEF). Por otra parte, los GEF se asocian con mayor activación de las RAS e incremento de la unión con el guanidil trifosfato (GTP). En cambio, las proteínas activadoras de las GTPasas (GAP) modulan en

forma inhibitoria a las RAS. Se reconocen en los mamíferos dos variantes de GAP, una de las cuales es la neurofibromina (NF1), un gen de supresión tumoral cuyas mutaciones se vinculan con la neurofibromatosis y los glioblastomas.

Las RAS unidas a GTP regulan diversos procesos celulares, como la proliferación, la supervivencia y la diferenciación, como consecuencia de la modulación de vías como RAF (factor activado por RAS)-MEK-ERK (quinasas reguladas por señales extracelulares), la vía de la fosfatidil-inositol 3-quinasa (PI3K)-AKT y la de los factores de intercambio de la guanina y el RAL (RALGEF).

Señalización de proteínas RAS

Las proteínas RAF son serina/treonina proteinquinasas que se activan por acción de las RAS en forma dependiente del GTP. Las proteínas RAF incluyen dos dominios funcionales con tres regiones conservadas. En su variante inactiva, la molécula de las proteínas RAF conforma una estructura cerrada. La unión con la proteína RAS activada por el GTP se asocia con la migración de la RAF a la membrana, con fosforilación de dos residuos (treonina y serina) en el dominio de activación. En respuesta a este proceso, se provoca la señalización con formación de heterodímeros de BRAF y CRAF. Algunas formas mutantes de la BRAF, como aquellas con el alelo V600E, son activas de por sí y pueden provocar la fosforilación de la MEK en forma independiente de la acción de las RAS.

La mayor parte de las funciones de las RAF parecen mediadas por la fosforilación y activación de las proteinquinasas activadas por mitógenos (MAPK) y las quinasas extracelulares MEK1 y MEK2. Cuando estas quinasas se encuentran en su forma activa, provocan la fosforilación de las ERK de tipo 1 y tipo 2. Se destaca que las RAF comparten numerosos parámetros estructurales y biológicos, si bien se reconocen diferencias en la regulación de los sitios de fosforilación. Estas distinciones, en opinión de los autores, son el fundamento de la observación de que una mutación puntual en el codón 600 da lugar a la activación constitutiva de la BRAF, sin provocar cambios en la proteína homóloga CRAF. Del mismo modo, estos hallazgos podrían explicar el motivo por el cual la BRAF es la proteína mutante más frecuente en el cáncer en los seres humanos.

Por otra parte, las RAS también desencadenan señalización por medio de la PI3K, cuya forma activada facilita la conversión del 4,5-difosfato de fosfatidil-inositol a su forma 3,4,5-trifosfato (PIP2 y PIP3, en orden respectivo). Las mutaciones en el gen *PIK3CA* se ha identificado en diversas neoplasias. En otro orden, los RALGEF también son activados por las RAS y transferidos a la membrana celular para convertir las proteínas RAL en variantes activas unidas a GTP.

Mutaciones KRAS en neoplasias humanas

La activación de la proteína KRAS en los tumores humanos se origina tanto por mutaciones somáticas del gen *KRAS* como por activación por aumento de los receptores de tirosinquinasas o por pérdida de la función de la NF1. La mayor parte de las mutaciones de la KRAS consiste en sustituciones de aminoácidos; las mutaciones puntuales en el exón 2 constituyen el 85% y más del 97% de los cambios en la secuencia de aminoácidos de estas proteínas en pacientes con cáncer colorrectal o pulmonar de células no pequeñas, respectivamente. La mayor parte de las proteínas KRAS oncogénicas portan mutaciones simples o sin sentido que alteran la hidrólisis intrínseca o mediada por GTP, con formación de formas constitutivas de KRAS unidas a GTP.

En el cáncer de pulmón, las mutaciones de la KRAS se asocian con características clínicas y patológicas distintivas. Estas mutaciones son más frecuentes en el adenocarcinoma pulmonar de sujetos fumadores o ex fumadores, si bien se han informado en el 15% de los individuos afectados sin antecedentes de tabaquismo. Se advierte que las mutaciones de la KRAS se correlacionan con un peor pronóstico en sujetos con cáncer de colon, si bien no todos los estudios han confirmado esta asociación.

Mutaciones de la BRAF en neoplasias humanas

Las mutaciones somáticas puntuales de estas proteínas se han descrito en alrededor del 8% de las neoplasias malignas de los seres humanos, con predominio del melanoma y de los cánceres de tiroides, colon y ovario. Las fusiones de los genes *BRAF* y *RAF1* se han informado en diversos tumores y se asocian con una activación constitutiva de las quinasas. Se destaca que la mutación de un residuo único de glutamato por una molécula de lisina en el codón 600 (V600E) corresponde a alrededor del 90% de las mutaciones sin sentido de la proteína BRAF en las neoplasias humanas. Esta mutación se ha vinculado con una interacción inhibitoria entre los dominios de la molécula para dar lugar a la activación constitutiva de la quinasa.

Las mutaciones de la BRAF se describen en melanomas y carcinomas tiroideos, en asociación con variantes clínicas y subtipos histológicos definidos. Los melanomas portadores de la mutación V600E se caracterizan en general por menor expresión del inhibidor de las quinasas tipo 2A dependiente de las ciclinas. Mientras que en estos tumores las repercusiones de las mutaciones de la BRAF son motivo de debate, en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides se admite que estas alteraciones se asocian con menor supervivencia.

Estrategias terapéuticas

Dado que las mutaciones de la proteína RAS presentan elevada prevalencia en las neoplasias de los seres humanos, podría considerarse su utilidad como objetivo terapéutico. Sin embargo, no se dispone de inhibidores directos de la KRAS o la NRAS con actividad clínica relevante. Las primeras experiencias se enfocaron en la elevada afinidad de la interacción entre las RAS y el GTP, en términos de eventos como la farnesilación requerida para la activación de la RAS o la inhibición de los efectores de la vía de la RAS.

En cambio, el sorafenib representa el primer inhibidor de la RAF aprobado para el tratamiento de los carcinomas hepatocelular y de células renales. Este fármaco no tiene eficacia clínicamente relevante en sujetos con melanoma, pese a que esta neoplasia se caracteriza por una elevada prevalencia de mutaciones de la BRAF. Como consecuencia, se ha investigado la utilización de nuevos inhibidores con mayor selectividad por las BRAF mutadas. Entre estos productos se encuentra la molécula PLX4032/RG7204, que actúa como inhibidor selectivo de la RAF en modelos *in vitro* y en experiencias preclínicas. Se advierte que el PLX4032 presenta efectos paradójicos de activación de las ERK por su unión con un homodímero de CRAF. Por lo tanto, se postula que la actividad clínica de PLX4032 se limitará a los pacientes con tumores que incluyen mutaciones activadoras de la BRAF, dado que el producto podría estimular el crecimiento tumoral en las neoplasias en las que la vía de la ERK se activa por acción de mutaciones de la RAS.

Se menciona un segundo inhibidor selectivo de la RAF, denominado GSK2118436, que se ha vinculado con respuesta positiva en pacientes con melanomas que incluían la mutación V600E. Las moléculas GSK2118436 y PLX4032 difieren en sus propiedades farmacológicas, con probables repercusiones sobre la eficacia y la toxicidad a largo plazo.



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Inhibidores de la MEK

El fármaco CI-1040 constituye el primer inhibidor selectivo de la MEK que se ha empleado en ensayos clínicos. Este producto actúa al unirse a un bolsillo adyacente al sitio de unión de la MEK con el ATP y da lugar a una forma inactiva de la molécula. Mientras que las células con mutaciones de la BRAF son sensibles a CI-1040 en forma selectiva, se advierte que, a diferencia de lo descrito para PLX4032, algunas líneas celulares con mutaciones de la RAS o sin ellas también son sensibles a la acción de este fármaco. De todos modos, los primeros ensayos de fase II fueron interrumpidos ante la aparición de PD0325901, una molécula de segunda generación con mayor biodisponibilidad por vía oral y potencia antitumoral más elevada. Asimismo, AZD6244 representa otro inhibidor alostérico y no competitivo de la vía de las MEK1 y MEK2.

Mutaciones KRAS y BRAF y antagonistas del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Se utilizan en la actualidad dos grupos de inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Mientras que el genitininib y el erlotinib son antagonistas reversibles que se asocian con actividad clínica en la terapia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cetuximab y el panitumumab constituyen anticuerpos monoclonales que se unen con el EGFR en la superficie celular. Se destaca que los pacientes con adenocarcinoma de pulmón que responden a la terapia con genitininib en general son portadores de mutaciones en los exones 19 y 21 del EGFR. Como contrapartida, la presencia de mutaciones en la KRAS se correlaciona con resistencia a los inhibidores del EGFR. Se ha sugerido que los individuos con mutaciones de la KRAS que reciben erlotinib, carboplatino y docetaxel presentan peor pronóstico que aquellos a quienes sólo se indica quimioterapia. Del mismo modo, el uso de anticuerpos contra el EGFR en estos enfermos parece deletéreo; asimismo, las mutaciones de la KRAS se definen como el principal factor predictivo negativo de la eficacia de los inhibidores del EGFR en sujetos con cáncer colorrectal. Si bien la pesquisa de estas mutaciones tiene un alto valor predictivo negativo para la respuesta a la terapia con cetuximab y panituzumab en estos pacientes, el valor predictivo positivo es reducido. Se advierte la necesidad de nuevos estudios clínicos prospectivos para establecer una recomendación de la pesquisa de rutina de mutaciones en las moléculas NRAS, BRAF, PIK3CA y KRAS (diferentes del exón 2) en pacientes con cáncer colorrectal.

Pesquisa de mutaciones en la práctica clínica

No existe consenso acerca de la modalidad de investigación de los alelos o exones que deben ser pesquisados. En la mayor parte de los ensayos clínicos se han aplicado el método de Sanger o la reacción en cadena de polimerasa específica para alelos. En virtud de las limitaciones de estas estrategias se ha propuesto el uso de otros recursos, como la espectroscopia de masas. La fijación del tejido durante el análisis se asocia con degradación del ADN; la pureza y la cantidad del tejido son factores relevantes que pueden modificar la sensibilidad y especificidad del método elegido. Por otra parte, no se ha definido si la pesquisa en el tumor primario es suficiente para la caracterización adecuada de la genética en pacientes con metástasis. Se ha observado en algunos estudios una elevada tasa de concordancia de las mutaciones KRAS entre el carcinoma colorrectal primario y sus metástasis, mientras que en otros ensayos se ha informado una discrepancia relativamente importante. Se postula que la sofisticación de los métodos de diagnóstico permitirá la detección de porcentajes más reducidos de alelos mutantes aun en tumores primarios heterogéneos que difieren de los clones celulares hallados en la metástasis.

Conclusiones

Las mutaciones asociadas con la activación de la proteína RAS son frecuentes en las neoplasias de los seres humanos. La pesquisa de estas mutaciones ha pasado a integrarse a la evaluación para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y adenocarcinoma de pulmón. Se advierte que las mutaciones de la BRAF parecen provocar resistencia al uso de inhibidores de la EGFR. Se concluye que la tipificación genética prospectiva de los individuos afectados resulta esencial para acelerar la creación de nuevos fármacos que actúen sobre estas vías oncogénicas de señalización.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128072

3 - Cáncer de Mama Primario: Normativas de Práctica Clínica de la ESMO para el Diagnóstico, el Tratamiento y el Seguimiento

Aebi S, Davidson T, Castiglione M y colaboradores

Kantonsspital, St. Gallen, Suiza y otros centros participantes

[Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up]

Annals of Oncology 22(S5):9-14, May 2010

Se presenta una actualización de la incidencia, el diagnóstico, la estadificación, la evaluación del riesgo, las instancias de tratamiento (cirugía, terapia hormonal, quimioterapia, radioterapia), el pronóstico y el seguimiento del cáncer de mama.

La incidencia anual ajustada para la edad del cáncer de mama (CM) en Europa se estima en 88.4 por 100 000, con una tasa de mortalidad de 24.3 por 100 000. El incremento de la incidencia se atribuye a los mayores índices de pesquisa por mamografía, así como al envejecimiento poblacional, el uso de terapia de reemplazo hormonal y el consumo de tabaco y alcohol, entre otros factores. No obstante, en los países de Occidente se describe una reducción de la mortalidad por CM, en especial en las mujeres más jóvenes, en el contexto de la mejora del tratamiento y la detección más precoz. De todos modos, el CM aún representa la principal causa de mortalidad por cáncer en las pacientes europeas.

Diagnóstico

El diagnóstico del CM se fundamenta en el examen clínico (palpación mamaria y de ganglios linfáticos regionales), radiológico (mamografía, ecografía mamaria) y patológico. La resonancia magnética no es un procedimiento de rutina pero puede resultar útil en circunstancias especiales (tejido mamario denso, uso de implantes de siliconas, adenopatías axilares positivas con tumor primario oculto). En relación con la anatomía patológica, se prefiere una biopsia por punción en lugar de una muestra con aguja fina ante la posibilidad de indicar quimioterapia neoadyuvante. Se recomienda que el diagnóstico patológico final se lleve a cabo sobre la base de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y el sistema de estadificación TNM, por medio del análisis de toda la pieza quirúrgica.

Estadificación y evaluación del riesgo

Entre los parámetros utilizados para la estadificación se incluyen la historia clínica completa, los antecedentes familiares de CM o cáncer de ovario, el examen físico, el

estadio general, el hemograma, la función renal y hepática, la fosfatasa alcalina, el calcio y la definición de la presencia de menopausia.

La estadificación preoperatoria comprende la clasificación TNM, el examen patológico de la biopsia por punción (tipo y grado tumoral), la citología de los ganglios axilares ante la sospecha de compromiso clínico o ecográfico y la determinación de los receptores estrogénicos (RE), para progesterona (RP) y HER2 mediante inmunohistoquímica, fluorescencia o cromogenia por hibridación *in situ* (FISH [*fluorescence in situ hybridization*] o CISH [*chromogenic in situ hybridization*], respectivamente). Si no se ha planificado terapia sistémica inicial, estos marcadores pueden determinarse en la pieza quirúrgica final.

Si se planea efectuar quimioterapia neoadyuvante se propone excluir la presencia de metástasis mediante métodos adicionales (radiología de tórax, ecografía o tomografía computarizada abdominal, gammagrafía ósea). Estos métodos también se recomiendan en mujeres con ganglios axilares positivos, tumores mayores de 5 cm o signos clínicos o bioquímicos de metástasis.

En relación con la evaluación patológica posquirúrgica, se incluyen la cantidad, la localización y el diámetro máximo de los tumores removidos; el recuento de las adenopatías, la proporción de ganglios positivos y la extensión del compromiso; el tipo histológico y el grado tumoral; la evaluación de los márgenes de resección y de la presencia de RE, RP (mediante técnicas estandarizadas) y receptores HER2 (por medio de FISH o CISH). Los parámetros clínicos se integran a aquellos sistemas de puntuación que permiten una estimación relativamente precisa de la probabilidad de recurrencia y mortalidad relacionada con el CM, como las escalas *Nottingham Prognostic Index* y *Adjuvant*.

Tratamiento quirúrgico

Se recomienda la conformación de un equipo multidisciplinario integrado por cirujanos de mama, radiólogos, patólogos, oncólogos clínicos y radioterapeutas para la integración de la secuencia de terapias locales y sistémicas (nivel de evidencia [NE]: III, recomendación grado [RG]: B).

Aproximadamente los dos tercios de las pacientes con diagnóstico de CM pueden ser intervenidas mediante cirugía con conservación mamaria (CCM), con exéresis local amplia y radioterapia. El tercio restante requiere mastectomía, en especial en caso de tumores de gran tamaño o de lesiones multicéntricas o multifocales o con radioterapia previa de la pared torácica. En las mujeres sometidas a CCM se enfatiza en los resultados a nivel cosmético, para lo cual los cirujanos llevan a cabo una glanduloplastia para reducir el déficit local de volumen con colgajos de tejidos adyacentes. La evaluación exhaustiva de los márgenes de resección es de gran importancia, mientras que la marcación del lecho tumoral con elementos metálicos permite la planificación del campo de radioterapia. La radioterapia se recomienda a continuación de las CCM (NE: I, RG: A). En cambio, en las mujeres que requirieron una mastectomía, las normativas europeas de tratamiento recomiendan la reconstrucción mamaria cuando esta técnica se encuentra disponible. Se cuenta con diversas estrategias para este objetivo, tanto para la reconstrucción inmediata como para el procedimiento diferido; los implantes de siliconas se consideran un recurso seguro y eficaz (NE: III, RG: A). No se tiene información científica que verifique que la detección de recurrencias locales es más difícil en las pacientes en las cuales se efectuaron técnicas de reconstrucción.

Por otra parte, se destaca que las características de los ganglios linfáticos regionales constituyen el principal factor predictivo del pronóstico a largo plazo en las mujeres con CM. La biopsia del ganglio centinela se acepta como el

procedimiento de elección para la estratificación de las adenopatías axilares en pacientes con CM precoz (NE: II, RG: A), salvo en aquellos casos en que se sospeche compromiso regional por examen clínico o ecográfico. La biopsia del ganglio centinela se asocia con menor morbilidad para el miembro superior y con hospitalización más breve. Cuando se reconocen macrometástasis múltiples en la muestra, se indica linfadenectomía axilar convencional. Este procedimiento se relaciona con una tasa de linfedema del 3% al 5% del miembro ipsilateral, pero estos índices se incrementan hasta el 40% cuando la cirugía se combina con radioterapia. En mujeres con linfedema establecido se propone la colaboración de terapeutas capacitados en vendaje compresivo y drenaje linfático manual. Por el contrario, en aquellas pacientes con micrometástasis o células neoplásicas aisladas en el ganglio centinela, el enfoque terapéutico es motivo de investigación.

En otro orden, en las mujeres con carcinoma ductal *in situ* (CDIS o neoplasia intraepitelial), se postula que la CCM es una estrategia apropiada cuando pueden lograrse márgenes libres de lesión. La radioterapia adyuvante luego de la cirugía reduce el riesgo de recurrencia local sin efectos sobre la mortalidad. En las pacientes con CDIS en que se efectúa mastectomía total con márgenes libres de lesión, no se recomienda la radioterapia ulterior, ya que el procedimiento quirúrgico es curativo.

En las pacientes de muy alto riesgo (radioterapia torácica previa, portadoras de la mutación *BRCA1* o *BRCA2*) puede proponerse la mastectomía bilateral como profilaxis con reconstrucción. De todos modos, se admite que el procedimiento no garantiza la prevención total, pero reduce en un 90% a 95% la incidencia y la mortalidad del CM (NE: III, RG: A).

A pesar de la tendencia global a la CCM, en Europa y en los EE.UU. se ha descrito una creciente proporción de mujeres jóvenes con CM que optan por la mastectomía bilateral en lugar de la CCM y de la vigilancia mediante mamografía posterior a la radioterapia.

Radioterapia

La radioterapia posquirúrgica se recomienda en forma prioritaria después de la CCM (NE: I, RG: A). Esta terapéutica, aplicada a todo el volumen mamario, reduce el riesgo de recurrencia local y se asocia con efectos beneficiosos sobre la supervivencia. Esta estrategia se indica también en las pacientes de edad avanzada (NE: I, RG: A), pero se considera opcional en mujeres con bajo riesgo presunto de fracaso local (NE: III, RG: B). En cambio, la radioterapia acelerada parcial es una alternativa para reducir el tiempo general de terapia y se considera aceptable en mujeres no menores de 50 años, con CM no lobular, unifocal, unicéntrico, de hasta 3 cm, sin componente intraductal intenso ni invasión linfovascular (NE: II, RG: B).

En relación con la radioterapia posterior a la mastectomía, se indica siempre en pacientes con 4 ganglios axilares positivos o más (NE: II, RG: B) o con tumores T3 o T4 en forma independiente de la presencia de adenopatías (NE: III, RG: B). La radiación de la región mamaria interna y del hueco axilar no se recomienda, excepto ante la sospecha de tumor residual local.

Las dosis de radioterapia adyuvante a nivel local o regional se estiman en 45 a 50 Gy, en 25 a 28 fracciones de 1.8 a 2.0 Gy, con un refuerzo habitual de 10 a 16 Gy en dosis de 2 Gy. Los esquemas con fraccionamiento menor (16 dosis de 2.66 Gy) se asocian con niveles similares de eficacia y efectos adversos (NE: I, RG: B), si bien los trabajos relevantes para esta estrategia no incluyeron mujeres jóvenes o con tumores diferenciados de grado 3.

En otro orden, se destaca que la radioterapia adyuvante del volumen mamario en las pacientes con CDIS sometidas a CCM reduce el riesgo de recurrencia local, pero no se asocia con efectos sobre la supervivencia (NE: I, RG: A). Este riesgo menor de recurrencia se describe para todas las variantes de CDIS, si bien en mujeres con tumores menores de 10 mm, márgenes quirúrgicos adecuados y grado nuclear leve a moderado podría considerarse omitir esta opción.

Terapia sistémica

Este recurso terapéutico se propone si se presume una reducción relevante del riesgo de recurrencia y de mortalidad, con un nivel aceptable de efectos adversos. La presencia de RE y receptores HER2 representa el factor predictivo de mayor importancia para la elección de la modalidad de tratamiento. En ausencia de baja inmunorreactividad para receptores de hormonas esteroides, escasa diferenciación (grado G3), elevados marcadores de proliferación (Ki67) y sobreexpresión de HER2, se considera que los tumores responden altamente a la terapia endocrina.

En mujeres premenopáusicas se indican 20 mg diarios de tamoxifeno por 5 años, como monoterapia o en combinación con la supresión de la función ovárica (NE: II, RG: A). Esta terapia es al menos tan eficaz como la quimioterapia no asociada con tratamiento hormonal (NE: I, RG: A). La ablación de la función ovárica se logra mediante la ooforectomía bilateral o por medio del uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas.

En pacientes posmenopáusicas pueden indicarse inhibidores de la aromatasa como terapia inicial o bien en forma secuencial con tamoxifeno (NE: I, RG: A). La monoterapia con tamoxifeno en este grupo aún es una alternativa viable en caso de bajo riesgo de recurrencia. En las pacientes que han completado 5 años de terapia con tamoxifeno se recomienda continuar con 2 a 3 años de inhibidores de la aromatasa. La duración total de la terapia hormonal adyuvante se estima entre 5 y 10 años, si bien no se han demostrado beneficios del uso de los inhibidores de la aromatasa por más de 5 años.

Se advierte que el tamoxifeno se metaboliza por medio de la isoenzima CYP2D6 del sistema enzimático citocromo P450. A pesar de que no se recomienda la genotipificación sistemática, se propone evitar los inhibidores moderados a potentes de esta enzima en las pacientes tratadas con este fármaco. Por otra parte, en las mujeres que reciben inhibidores de la aromatasa se indica el suplemento de calcio y vitamina D para prevenir la pérdida de masa ósea. Se recomienda la evaluación mediante absorciometría de rayos X de energía dual en las mujeres que experimentan la menopausia antes de los 45 años. En este contexto, los bisfosfonatos evitan la pérdida de masa ósea ante la menopausia precoz y atrógena y en las mujeres posmenopáusicas que reciben inhibidores de la aromatasa (NE: I, RG: A).

Por otra parte, los autores destacan que se indica quimioterapia adyuvante tanto en las pacientes con respuesta nula o incierta a la terapia endocrina como en las mujeres con tumores que sobreexpresan el receptor HER2. Se dispone de diversos esquemas de tratamiento y se destaca que los regímenes convencionales son superiores a los esquemas menos intensivos en las pacientes ancianas (NE: II, RG: B). Se recomienda el uso de antraciclinas en la mayoría de las mujeres (NE: I, RG: A), con especial énfasis en aquellas con receptores HER2 positivos (NE: III, RG: B). En las mujeres con contraindicaciones para antraciclinas puede recomendarse un esquema con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (NE: I, RG: A).

En otro orden, se ha observado que los taxanos parecen eficaces en aquellas mujeres con RE negativos y HER2 positivos con CM en estadios iniciales, pero estos resultados no se confirmaron en todos los ensayos (NE: III, RG: B).

La duración óptima de la quimioterapia no se ha definido, si bien se destaca la necesidad de no menos de 4 ciclos (12 a 16 semanas), con una meta de 18 a 24 semanas. La profilaxis con estimulantes de colonias de granulocitos es aceptable, en especial en las pacientes con tumores altamente proliferativos (NE: I, RG: A).

En relación con el uso de trastuzumab, se indica en mujeres con CM y sobreexpresión de la proteína HER2 o amplificación del gen *HER2* (NE: I, RG: A). Esta terapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia y de mortalidad. Los esquemas trisemanales con 6 mg/kg parecen equivalentes a la indicación semanal de 2 mg/kg. Aunque no se ha establecido la duración óptima de la terapia con trastuzumab, se recomienda su administración durante un año. Este fármaco puede indicarse junto con un taxano, pero en la práctica clínica no debe administrarse en forma simultánea con una antraciclina.

En las pacientes con CDIS con RE positivos se ha observado que el tamoxifeno reduce el riesgo de recurrencia invasiva o no invasiva, aunque no se correlaciona con efectos sobre la supervivencia (NE: I, RG: A). Los inhibidores de la aromatasa se encuentran en evaluación con esta indicación, pero aún no se utilizan clínicamente.

En otro orden, la quimioterapia primaria se indica en mujeres con CM localmente avanzados (estadio IIIA o IIIB), con la inclusión del CM inflamatorio (NE: III, RG: B), así como en tumores de gran tamaño, operables, con el fin de reducir la masa tumoral y permitir la realización de una CCM (NE: I, RG: A). Antes de la indicación de quimioterapia primaria es esencial disponer de una biopsia convencional con evaluación patológica completa. Los tumores con RE positivos y receptores HER2 negativos se asocian con menor respuesta, en comparación con las neoplasias RE negativas pero HER2 positivas; en este caso, puede incorporarse trastuzumab (NE: II, RG: B).

La reducción de la masa tumoral mediante quimioterapia neoadyuvante en mujeres con tumores primarios unifocales de gran tamaño podría permitir una CCM posterior. No obstante, en presencia de enfermedad multifocal o ante la reducción limitada de la masa tumoral se prefiere la indicación de mastectomía. La resonancia magnética constituye la estrategia más precisa para definir la extensión de la enfermedad residual después de la terapia neoadyuvante.

Pronóstico y seguimiento

Se advierte que el pronóstico de las mujeres con CM depende de las características tanto del tumor como de la paciente, así como de la terapia apropiada. Ciertas variables, como la edad, el estadio anatómico, la expresión de RE y el grado histológico, pueden integrarse en modelos pronósticos; en ciertos grupos, los factores moleculares pueden agregar información, aunque su integración a los modelos es motivo de investigación.

En términos generales, los expertos aseguran que el riesgo anual de recurrencia se eleva hacia el segundo año posterior al diagnóstico y se mantiene en 5% a 20% durante los años 5 a 20 de seguimiento. Estos valores se incrementan en mujeres con adenopatías positivas. Asimismo, la probabilidad de recurrencia es más elevada en las pacientes con RE negativos. Por otra parte, se reconoce la relevancia de factores relacionados con el estilo de vida, dado que el ejercicio regular se asocia con beneficios funcionales y psicológicos, mientras que parece reducir el riesgo de recurrencia. Además, el ejercicio aeróbico y la carga de peso no parece asociarse con mayor riesgo de linfedema.

Por otra parte, no se dispone de información de estudios aleatorizados que permita fundamentar un protocolo específico de seguimiento. Se recomienda el examen físico y

la pesquisa de síntomas en todas las consultas. La mamografía ipsilateral (tras una CMM) y contralateral se indica en forma anual en todas las pacientes (NE: V, RG: D). Para las mujeres asintomáticas no se dispone de datos que permitan demostrar beneficios en la supervivencia para la realización de estudios de laboratorio o de diagnóstico por imágenes. De todos modos, se admite que los estudios disponibles se efectuaron en una era en la cual los tratamientos sistémicos y locorreionales del CM avanzado eran menos eficaces, por lo cual se requieren nuevos ensayos para redefinir estas afirmaciones en la actualidad.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126248

4 - Mutaciones de Inserción en el Exón 20 del Gen *EGFR* en el Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas: Datos Preclínicos y Repercusiones Clínicas

Hiroyuki Y, Susumu K, Costa DB

Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, EE.UU.

[*EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: Preclinical Data and Clinical Implications*]

Lancet Oncology 13(1):e23-31, Ene 2012

Las mutaciones por inserción en el exón 20 del gen EGFR se asocian con resistencia a las dosis habituales de inhibidores reversibles de la tirosinquinasa en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. En estos casos, se recomienda el tratamiento sistémico similar al de los pacientes sin mutaciones en este gen.

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por neoplasias malignas en todo el mundo. La identificación de mutaciones somáticas en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) permitió reconocer la importancia de este oncogén en relación con la clasificación molecular del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Las mutaciones más frecuentes del gen *EGFR* involucran dos regiones, correspondientes a los residuos 746 a 750 del exón 19 y a una mutación puntual en el exón 21 (L858R). Estas mutaciones clásicas de activación son más frecuentes en mujeres, en pacientes de origen asiático, en sujetos no fumadores y en individuos con adenocarcinomas. La mayoría de los pacientes con estas mutaciones se caracteriza por una acentuada respuesta clínica y radiológica a la monoterapia con gefitinib y erlotinib (inhibidores de la tirosinquinasa [ITQ] del EGFR). En no menos de 3 estudios aleatorizados de fase III con individuos con CPCNP y mutaciones clásicas del gen *EGFR*, estos productos se han asociado con niveles superiores de tasas de respuesta y de supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia.

Se destaca que otras mutaciones del gen *EGFR* se han vinculado con cierta sensibilidad a la terapia con gefitinib y erlotinib, si bien su asociación con la respuesta clínica y radiológica es menos destacada que la descrita para las mutaciones clásicas. En este grupo se incluyen mutaciones puntuales en los exones 18 y 21. En cambio, otras variaciones del gen *EGFR* no se han correlacionado con los beneficios del tratamiento con ITQ. En este contexto, se señala que hasta el 4% de las mutaciones del gen *EGFR* corresponden a mutaciones por inserción; estas cifras equivalen a unos 10 000 nuevos casos anuales de CPCNP en el mundo.

Estructura del EGFR e inserciones en el exón 20

El EGFR integra la familia de las tirosinquinasa y actúa como receptor de superficie celular para el control de las señales de transducción vinculadas con la regulación de la proliferación y la apoptosis. Como otras tirosinquinasa, el EGFR se encuentra en equilibrio entre un estado de activación y otro de inactivación. El estado activo se asocia con la transferencia de un radical fosfato a sustratos peptídicos que controlan los efectores de las vías de regulación. El análisis de la estructura del EGFR natural o mutado ha mejorado la comprensión de las distintas respuestas de estas proteínas a la interacción con los ITQ. Las formas naturales de EGFR se activan por interacciones entre moléculas, que se asemejan a las observadas para las quinasa dependientes de ciclina. En su forma inactiva, el área de activación se pliega de manera helicoidal para impedir una rotación molecular al estado catalítico. La conformación de dímeros de EGFR inducidos por ligandos desencadena interacciones entre el extremo C-terminal de una de las moléculas con el extremo N-inicial de su contraparte, para dar lugar a un estado activo.

Las mutaciones recurrentes del gen *EGFR* se localizan o se relacionan con el dominio de unión con el adenosín trifosfato (ATP). Sólo se han estudiado pocas mutaciones en modelos cristálicos (Leu858Arg, Gly719Ser, Thr790Met), las cuales han permitido profundizar el conocimiento acerca de estos procesos. Se advierte que las alteraciones en la afinidad por el ATP constituyen un parámetro fundamental para las formas mutantes que responden a los ITQ. En este sentido, la mutación Thr790Met, asociada con resistencia al gefitinib y el erlotinib, se relaciona con un incremento de la afinidad del EGFR por el ATP. Las mutaciones clásicas del gen *EGFR* estimulan la actividad de la quinasa, con inducción de señales que favorecen la supervivencia e inhiben la apoptosis mediante vías como ERK/MAPK, PI3K/AKT y STAT. En estas células, la inhibición del EGFR da lugar a la regulación por aumento de moléculas que inducen la apoptosis, como la proteína BIM, las cuales activan mecanismos mitocondriales intrínsecos.

Aunque no se han informado las estructuras cristálicas de las deleciones del exón 19 o las inserciones del exón 20, existen diversas hipótesis acerca de su efecto probable sobre la función del dominio de la quinasa. Se postula que las inserciones en el exón 20 suceden después del dominio C-helicoidal, con desplazamiento de esta estructura terminal hacia una posición activa. El exón 20 del gen *EGFR* se traduce en los aminoácidos que se ubican en las posiciones 762 a 823, con la inclusión de un residuo de glutamato en la posición 762 vinculado con la actividad catalítica. El dominio C-helicoidal comprende los aminoácidos 763 a 766 y se considera fundamental para la actividad de quinasa del EGFR. Tanto el dominio de activación como el dominio C-helicoidal permiten una correcta orientación de los aminoácidos para facilitar la transferencia de fosfatos a partir del ATP. El espectro restringido de mutaciones de los residuos situados en el exón 20 y su localización preferencial en el dominio C-helicoidal (Ala767 a Cys775) podrían señalar la importancia de esta región de la molécula en términos del control de la unión con el ATP o con los ITQ.

Prevalencia de las mutaciones del exón 20

Se desconoce la frecuencia real de las mutaciones de este exón, si bien se estima en alrededor del 4%. Aunque en la base de datos COSMIC de mutaciones somáticas en pacientes con cáncer sólo el 1.6% de las variaciones del gen *EGFR* incluía alteraciones del exón 20, se advirtió que el 94% de las mutaciones por inserción en ese gen se ubicaban en dicho exón. Se agrega que estas variantes por inserción en el exón 20 no se han descrito en conjunción con las mutaciones clásicas del gen *EGFR*.

En la mayoría de las publicaciones se ha señalado que las inserciones en el exón 20 se asocian con características clínicas y patológicas similares a otras variaciones del gen *EGFR* (predominio en mujeres, pacientes no fumadores y con histología de adenocarcinoma). Más del 90% de las inserciones en el exón 20 se localizan a continuación del dominio C-helicoidal, con un patrón preferencial que compromete los aminoácidos situados entre Ser768 y Val774. Este proceso podría resultar oncogénico debido a una promoción preferencial del estadio activado del dominio de la quinasa del EGFR, con afectación de la constante de Michaelis para el ATP y la afinidad de los receptores para el gefitinib y el erlotinib.

Estudios preclínicos

A diferencia de lo descrito para otras mutaciones de activación del gen *EGFR*, no se dispone de líneas celulares con inserciones en el exón 20. Estos modelos *in vitro* se consideran de importancia relevante para la evaluación de la utilidad de los ITQ y de la biología de las mutaciones clásicas y de resistencia. Del mismo modo, no se dispone de roedores no modificados genéticamente para este exón.

En este sentido, se han llevado a cabo experiencias de laboratorio con modelos sucedáneos de inserciones en el exón 20 del gen *EGFR* en líneas celulares NIH-3T3 y Ba/F3. Entre las escasas mutaciones analizadas *in vitro*, las variantes Ala767_Val769dupAlaSerVal, Asp770_Asn771insAsnProGly, delAsn771insGlyTyr e His773_Val774insHis se han asociado con resistencia al gefitinib y el erlotinib, con incremento de la concentración inhibitoria del 50% por encima de los 3 $\mu\text{mol/l}$. Este nivel de inhibición es similar al de la mutación de resistencia Thr790Met y es más de 500 veces superior al de otras variantes, como Leu858Arg o delGlu746_Ala750. Estos modelos preclínicos fundamentan la observación de que los pacientes con CPCNP y mutaciones por inserción en el exón 20 del gen *EGFR* no presentan respuesta a la dosis usual de estos fármacos. Se advierte que la mayoría de las mutaciones por inserción reunidas en muestras de pacientes no han sido evaluadas *in vitro*, por lo cual estos resultados no podrían ser extrapolados. Además, las mutaciones de exón 20 han sido estudiadas en ensayos con ITQ irreversibles, como el neratinib o el afatinib. En esos protocolos, las mutaciones se han relacionado con una sensibilidad inferior a la descrita para las mutaciones clásicas o por delección.

También, en otros modelos preclínicos se ha descrito el agregado a los ITQ de inhibidores de la proteína de shock térmico 90, antagonistas de la vía PI3K-AKT-mTOR y moléculas similares a la proteína BH3. Si bien no se ha estudiado en forma específica a las inserciones en el exón 20 en estos modelos, se asume que los datos reunidos para las mutaciones clásicas del gen *EGFR* en modelos con líneas celulares y roedores genomodificados podrían aplicarse para estas variantes. De todos modos, se hace hincapié en la necesidad de contar con líneas celulares específicas y modelos con animales modificados genéticamente para mayores investigaciones sobre el comportamiento intrínseco de estas neoplasias.

Modelos clínicos y repercusiones

Tanto el gefitinib como el erlotinib son ITQ de uso habitual en pacientes con CPCNP, por lo que se dispone de datos retrospectivos y prospectivos de genotipificación del EGFR, con su correlato clínico, radiológico y de respuesta al tratamiento. Se ha informado que los enfermos con mutaciones por inserción en el exón 20 no presentaban índices de respuestas similares a los señalados en sujetos con otras mutaciones, como las delecciones del exón 19 o las variantes Gly719X, Leu858Arg y Leu861Gln. De los principales estudios clínicos

aleatorizados con gefitinib y erlotinib en los que se incluyó la tipificación molecular del gen *EGFR* (ensayos TRIBUTE, IPASS, INTACT, IDEAL, entre otros), sólo en 3 protocolos se informaron mutaciones de inserción del exón 20. Esta falta de datos se ha atribuido a la ausencia de investigación sistemática de estas mutaciones. En función de la información disponible, se infiere que la presencia de las mutaciones más frecuentes por inserción en el exón 20 se asocian con resistencia *de novo* ante la administración de dosis usuales de gefitinib y erlotinib. Sobre la base de los datos disponibles, la actividad de los ITQ reversibles (gefitinib, erlotinib) e irreversibles (neratinib, afatinib, PF00299804) se reduce en presencia de estas mutaciones en los pacientes con CPCNP, por lo cual podrían requerirse tratamientos alternativos.

Conclusiones

Las mutaciones por inserción en el exón 20 del gen *EGFR* que afectan los aminoácidos Ala767, Ser768, Asp770, Pro772 e His773 se asocian con resistencia a las dosis habituales de inhibidores del EGFR. En ausencia de estudios clínicos enfocados en forma directa hacia estos casos, se recomienda que los sujetos con CPCNP con mutaciones por inserción en el exón 20 del gen *EGFR* reciban un tratamiento sistémico similar al indicado en individuos con tumores sin mutaciones del EGFR.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128074

5 - Cáncer Biliar: Normas de Práctica Clínica ESMO para el Diagnóstico, el Tratamiento y el Seguimiento

Eckel F, Brunner T, Jelic S

Technical University of Munich, Munich, Alemania; Gray Institute of Radiation Oncology and Biology, Institute of Oncology and Radiology, Belgrado, Serbia y Montenegro

[Biliary Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow Up]

Annals of Oncology 22(S6):40-44, Sep 2011

En esta reseña se presentan las normas de práctica clínica ESMO para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer biliar.

Se estima que la tasa de incidencia cruda de cáncer de vesícula biliar y vía biliar extrahepática en la Unión Europea es de aproximadamente 3.2 y 5.4/100 000 por año para hombres y mujeres, respectivamente. La mortalidad ajustada por edad es de 1.4 y 1.9/100 000 para hombres y mujeres, en igual orden. La incidencia de colangiocarcinoma intrahepático está en aumento y se estima en aproximadamente 0.9-1.3/100 000 para los hombres y 0.4-0.7/100 000 para las mujeres. En las áreas de alto riesgo de Europa (sur de Italia), la incidencia alcanza aproximadamente hasta 4.9-7.4 y 2.9-4.3/100 000 para los hombres y las mujeres, respectivamente, mientras que en el nordeste de Tailandia llegan hasta 96/100 000. En esta reseña se presentan las normas de práctica clínica ESMO para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer biliar.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza sobre la base de los estudios por imágenes como tomografía computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) y la anatomía patológica. Las muestras para el examen anatomopatológico se obtienen

por biopsia, aspiración por aguja fina o citología biliar por cepillado. El diagnóstico anatomopatológico final puede realizarse antes de la quimioterapia, la radioterapia u otro tipo de terapia oncológica no quirúrgica, aunque no es crucial para planificar la cirugía en pacientes con hallazgos característicos de cáncer biliar resecable.

Estadificación

La estadificación comprende la realización de la historia clínica completa, un examen físico minucioso, hemograma, pruebas de función hepática, radiografías de tórax, estudios por imágenes del abdomen como TAC o RMN, endoscopia retrógrada o colangiografía transhepática percutánea y, en algunos casos, ecografía endoscópica, colangioscopia y laparoscopia. En los pacientes con masa intrahepática aislada debe realizarse endoscopia superior e inferior. La estadificación se realiza según el sistema TNM 2010, separadamente para cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma intrahepático, colangiocarcinoma perihilar y colangiocarcinoma distal. El colangiocarcinoma hiliar (tumor de Klatskin) se estadifica clínicamente por el compromiso de los conductos hepáticos según la clasificación de Bismuth-Corlette.

Tratamiento

Luego del hallazgo de cáncer de vesícula biliar según la revisión anatomopatológica, se recomienda la resección radical en los pacientes con cáncer de vesícula biliar en estadio T1b (invasión tumoral de la capa muscular) o superior. Los casos con estadios T1a (invasión tumoral de la lámina propia) no se benefician con una reoperación si la vesícula fue removida en forma intacta y puede procederse solamente a la observación.

Luego del hallazgo de un cáncer de vesícula biliar en el momento de la cirugía puede realizarse la estadificación intraoperatoria. Debe considerarse la colecistectomía extendida que comprende la resección hepática en bloque y la linfadenopatía con resección del conducto biliar o sin ella según la resecabilidad y la experiencia del cirujano.

Tratamiento de los tumores resecables

La resección quirúrgica completa es el único tratamiento potencialmente curativo. La resección del cáncer de vesícula biliar comprende la colecistectomía extendida con resección hepática en bloque y la linfadenopatía (hilio hepático, ligamento gastrohepático, retroduodenales) con resección del conducto biliar o sin ella. La hepatectomía mayor, que comprende la lobulectomía del caudado con resección extendida del lóbulo derecho y de la vena porta, aumenta la resecabilidad y la cirugía radical de los colangiocarcinomas hiliares en estadios 3 y 4 y se asocia con tasas de supervivencia a 5 años o más altas. La embolización transarterial o de la vena porta preoperatoria permite incrementar el volumen hepático remanente en pacientes con volúmenes posquirúrgicos estimados inferiores al 25%, con la consiguiente disminución en la disfunción hepática posoperatoria. Antes de la cirugía debe evaluarse la necesidad de drenaje biliar. Las tasas de supervivencia a 5 años se estiman en el 5% al 10% para el cáncer de vesícula biliar y del 10% al 40% para el colangiocarcinoma, a pesar de la cirugía radical.

Terapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante basada en fluorouracilo se asocia con pocos beneficios luego de la resección quirúrgica no curativa del cáncer de vesícula biliar. Es motivo de debate el tratamiento posoperatorio luego de la resección no curativa del colangiocarcinoma y deben considerarse los cuidados de sostén, la quimioterapia paliativa y la radioterapia.

Los cánceres de vesícula biliar y de los conductos biliares tienen una alta incidencia de fracaso local luego de la

resección quirúrgica, que llega al 52%, y en estos casos debe considerarse el tratamiento adyuvante locorregional. Según datos de informes retrospectivos sobre quimiorradioterapia adyuvante o neoadyuvante, se encontraron beneficios en cuanto a la supervivencia en los cánceres de vesícula biliar y de los conductos biliares y la quimiorradioterapia posoperatoria podría ser una opción. El fluorouracilo se utilizó ampliamente para quimiorradioterapia en los cánceres biliares. Recientemente, se demostró la utilidad de la gemcitabina con oxaliplatino o sin él, concomitantemente con la radioterapia.

Tratamiento de los tumores irresecables

El tratamiento paliativo de la ictericia comprende el drenaje endoscópico o percutáneo del árbol biliar o el puente biliar-entérico quirúrgico. En los pacientes con colangitis debido a ictericia obstructiva se requiere el drenaje biliar urgente y la utilización de antibióticos de amplio espectro.

Si bien en un estudio de fase III se mencionó que la quimioterapia paliativa mejora y prolonga la calidad de vida en el cáncer biliar avanzado, los beneficios en cuanto a la supervivencia no se establecieron. Recientemente, los resultados de un ensayo de fase III, multicéntrico y aleatorizado, demostraron un beneficio sustancial en la supervivencia con la gemcitabina más cisplatino en el cáncer del tracto biliar avanzado o metastásico (*hazard ratio*: 0.68, $p = 0.002$), sin toxicidad clínicamente significativa agregada. En los casos en que no es posible administrar cisplatino, una opción puede ser la combinación de oxaliplatino con gemcitabina. En diversos estudios de fase II se demostró actividad antitumoral y buena tolerabilidad con la combinación de gemcitabina y oxaliplatino en los cánceres biliares. La monoterapia con 5-fluorouracilo o gemcitabina debe considerarse cuando no es posible la combinación de gemcitabina con cisplatino o oxaliplatino. La toxicidad limitante del cisplatino es la renal o neuronal, la mielosupresión u ototoxicidad, mientras que la del oxaliplatino es la neuropatía sensorial.

En los estudios de fase II se demostró actividad clínica en el cáncer biliar de los agentes biológicos como el erlotinib, un inhibidor de la tirosinquinasa del factor de crecimiento epidérmico, y el bevacizumab, un inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial. La combinación de bevacizumab y erlotinib puede ser una alternativa terapéutica a la quimioterapia con citostáticos, debido a que los efectos adversos de grado 3 y 4 no son frecuentes.

Otra opción es la quimiorradioterapia concurrente. Actualmente, la opción es la combinación de gemcitabina y oxaliplatino como quimioterapia concomitante con la radioterapia. Las dosis altas de radiación pueden mejorar el control local de la enfermedad. Recientemente, se observó que la radioterapia de intensidad modulada permite un escalonamiento de dosis seguro hasta dosis mucho más altas en comparación con la radioterapia 3D conformacional.

La terapia neoadyuvante no se utiliza de rutina en los cánceres biliares. En los casos de enfermedad localmente avanzada en los cuales la restadificación muestra tumores potencialmente resecables, debe considerarse la resección quirúrgica.

El trasplante hepático está indicado en protocolos estrictos de investigación y en centros seleccionados para los pacientes con colangiocarcinoma en estadios iniciales y lesiones potencialmente irresecables, pero esta estrategia es experimental.

Las investigaciones sobre terapia fotodinámica son promisorias. En 2 estudios aleatorizados pequeños se demostraron los beneficios, en cuanto a la supervivencia, de la terapia fotodinámica luego de la descompresión del árbol biliar en el colangiocarcinoma.

Evaluación de la respuesta y seguimiento

Se recomienda la evaluación de la respuesta 3 meses después de la terapia fotodinámica mediante colangiografía durante el recambio de rutina del drenaje o luego de 2 o 3 ciclos (8-12 semanas) de quimioterapia para la valoración clínica subjetiva de los síntomas, el hemograma y los estudios por imágenes.

No hay datos que indiquen que el seguimiento regular luego de la terapia inicial influya sobre los resultados. Luego de la resección quirúrgica completa, las consultas de seguimiento deben restringirse a la historia clínica y el examen físico, con consideración de los síntomas y los problemas nutricionales y psicosociales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126249

6 - Tratamiento de la Carcinomatosis Peritoneal Colorrectal con la Quimioterapia Sistémica: Análisis Conjunto de los Ensayos de Fase III N9741 y N9841 del North Central Cancer Treatment Group

Franko J, Shi Q, Sargent DJ y colaboradores

Mercy Medical Center, Des Moines y otros centros participantes; EE.UU.

[Treatment of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis with Systemic Chemotherapy: A Pooled Analysis of North Central Cancer Treatment Group Phase III Trials N9741 and N9841]

Journal of Clinical Oncology 30(3):263-267, Ene 2012

La carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal se asocia con una supervivencia global y supervivencia libre de progresión significativamente más cortas en comparación con otros sitios metastásicos del cáncer colorrectal.

Es sabido el impacto pronóstico de los sitios metastásicos específicos en el melanoma y el cáncer de ovario, por lo que se incluyen en la estadificación. Hay menos estudios con respecto al cáncer colorrectal (CCR) metastásico, pero los síntomas y las complicaciones difieren según el sitio de metástasis. La mejor supervivencia se logra con la combinación de quimioterapia sistémica y resección quirúrgica. Las tasas de supervivencia a 5 años son cercanas al 60% para las metástasis resecables hepáticas, del 40% para las pulmonares y del 20% al 51% para las peritoneales. Los datos disponibles señalan que el pronóstico es peor en la carcinomatosis peritoneal.

Los ensayos clínicos con quimioterapia sistémica y cirugía dirigida a los síntomas sin citorreducción demostraron una mediana en la supervivencia que varió entre 5.2 y 7 meses con fluorouracilo (FU) como único tratamiento. El subgrupo de pacientes con obstrucción intestinal debido a carcinomatosis peritoneal tuvo un peor pronóstico aun, con una mediana en la supervivencia global (SG) con el tratamiento activo de aproximadamente 3 a 4 meses y una tasa de supervivencia a un año del 17%.

La combinación de quimioterapia sistémica luego de la cirugía citorreductora intensiva con quimioterapia intraperitoneal concurrente produjo una mejora significativa en la supervivencia para un grupo altamente seleccionado de pacientes con carcinomatosis peritoneal debido a CCR (*hazard ratio* [HR]: 0.55) según datos de un estudio prospectivo y aleatorizado y de diversos ensayos quirúrgicos retrospectivos. No obstante, según los investigadores, hay pocos datos prospectivos sobre la supervivencia en pacientes con

carcinomatosis peritoneal por CCR tratados con quimioterapia sistémica. Los objetivos de la presente investigación fueron caracterizar el curso clínico de los pacientes con carcinomatosis peritoneal debido a CCR que recibieron quimioterapia sistémica, enrolados en 2 ensayos aleatorizados prospectivos, y compararlos con el CCR con metástasis en otros sitios. La hipótesis fue que la carcinomatosis peritoneal se asoció con el peor pronóstico, lo cual tendría consecuencias en cuanto a la estratificación en los ensayos futuros sobre quimioterapia sistémica y la investigación de otras modalidades terapéuticas si se establece que es un factor pronóstico en el CCR metastásico.

Métodos

Se revisaron los protocolos de todos los ensayos aleatorizados, controlados y prospectivos del North Central Cancer Treatment Group sobre pacientes con CCR metastásico y se incluyeron 2. Uno de ellos (N9741) evaluó múltiples regímenes quimioterapéuticos de primera línea en individuos con CCR metastásico, pero fue modificado durante el enrolamiento y la mayoría de los participantes recibió irinotecán, leucovorina y fluorouracilo (IFL); irinotecán y oxaliplatino (IROX) y FU en infusión, leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX) (n = 1 691). El otro ensayo (N9841) (n = 491) incorporó pacientes sometidos a quimioterapia sistémica de segunda línea después del tratamiento previo con FU, que se asignaron al azar para recibir irinotecán o FOLFOX.

La mayoría de los pacientes con carcinomatosis peritoneal por CCR presentó enfermedad peritoneal no calculable radiológicamente y la progresión puede producirse por fuera del peritoneo, lo que hace que la supervivencia libre de progresión (SLP) sea difícil de determinar con exactitud, por lo cual el principal criterio clínico de valoración fue la SG. Se evaluaron la SG y la SLP en un total de 2 095 individuos. Se utilizó la prueba de rango logarítmico estratificada para comparar la SG y la SLP entre los pacientes con carcinomatosis peritoneal por CCR o sin ella.

La supervivencia se estimó por la curva de Kaplan-Meier. El impacto de la quimioterapia sistémica se analizó separadamente para los tratamientos de primera línea (estudio N9741) y de segunda línea (estudio N9841). Se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox para evaluar las asociaciones ajustadas estratificadas por ensayo.

Resultados

Se incluyeron en total 2 101 pacientes; la mayoría provenientes del ensayo N9741 basado en quimioterapia de primera línea (n = 1 646), y el resto del estudio N9841 con quimioterapia de segunda línea (n = 455). Hubo diferencias significativas, aunque clínicamente triviales entre los estudios, en cuanto a la edad, y la diferencia desapareció cuando los ensayos se clasificaron por la presencia o ausencia de carcinomatosis peritoneal por CCR. La carcinomatosis peritoneal fue más común en los pacientes incluidos en el ensayo con quimioterapia de segunda línea (22.6% contra 15.9%, $p < 0.001$), con un total de 17.4%. Fue poco frecuente la presentación con carcinomatosis peritoneal del CCR metastásico como única manifestación (n = 44, 2.1%). Los pacientes con carcinomatosis peritoneal tuvieron menos metástasis hepáticas y pulmonares, pero presentaron más probabilidad de involucrar más sitios metastásicos.

Los enfermos con carcinomatosis peritoneal tuvieron mayor riesgo de mortalidad por todas las causas que los que no la presentaron (mediana de la SG: 12.7 contra 17.6 meses; HR: 1.32, intervalo de confianza del 95%: 1.15-1.50; $p < 0.001$). En los pacientes tratados con el régimen FOLFOX de primera línea, la mediana de la SG fue de 15.7 meses en aquellos con carcinomatosis peritoneal contra 20.9 meses

en aquellos sin ella ($p = 0.003$). Después de una mediana de seguimiento de 7 años, fallecieron 2 009 (98.5%) de 2 095 pacientes con carcinomatosis peritoneal. Tanto las tasas de supervivencia a 5 años (6% contra 4.1%) como a 8 años (3.2% contra 1.1%) fueron superiores en las personas sin carcinomatosis peritoneal en comparación con los que la presentaron. No se contó con datos sobre el grado tumoral. El compromiso de los ganglios linfáticos no predijo la SG (HR: 1.012; $p = 0.820$) o la SLP (HR: 0.970; $p = 0.580$) en el modelo de Cox univariado estratificado por estudio.

En el ensayo N9741 no hubo hallazgos estadísticamente significativos de un efecto de interacción ($p = 0.799$) entre la presencia de carcinomatosis peritoneal y los grupos de tratamiento sobre la SG. Con el ajuste por carcinomatosis peritoneal, los regímenes de IFL (HR: 1.53; $p < 0.001$) e IROX (HR: 1.34; $p < 0.001$) se asociaron con una menor SG que los regímenes FOLFOX. Con el ajuste por los tratamientos, los pacientes con carcinomatosis peritoneal tuvieron peor SG (HR: 1.42; $p < 0.001$) que los que no la presentaron.

Se obtuvieron resultados similares cuando se analizaron los regímenes quimioterapéuticos de segunda línea en el estudio N9841, sin evidencias de una interacción significativa ($p = 0.115$) entre la carcinomatosis peritoneal y los tratamientos sobre la SG. Con el ajuste por los tratamientos, los pacientes con carcinomatosis peritoneal tuvieron peor SG que los que no la presentaron (HR: 1.37; $p = 0.006$). Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre los regímenes IRI y FOLFOX (HR: 1.10; $p = 0.321$) luego del ajuste por la carcinomatosis peritoneal.

Para estimar la eficacia de los diversos regímenes quimioterapéuticos sobre la SG se condujeron análisis separados por estudio y por la carcinomatosis peritoneal. La SG fue similar para los enfermos con carcinomatosis peritoneal o sin ella tratados con el régimen de segunda línea FOLFOX. Los pacientes con carcinomatosis peritoneal tuvieron peor pronóstico en todas las situaciones.

Si bien la SLP no fue el criterio principal de valoración, ésta fue peor entre los participantes con carcinomatosis peritoneal con respecto a los que no la presentaron, tanto en el análisis univariado (mediana de la SLP: 5.8 meses contra 7.2 meses, $p = 0.002$) como en el multivariado (HR: 1.16; $p = 0.021$).

Discusión y conclusión

Comentan los autores que hay pocos estudios disponibles que hayan evaluado los desenlaces clínicos en la carcinomatosis peritoneal y que el presente es el más grande y el único que analizó las diferencias en la supervivencia según la presencia o ausencia de carcinomatosis peritoneal. El impacto pronóstico negativo de la carcinomatosis peritoneal sobre la SG encontrado en esta investigación se observó tanto en los análisis univariados como multivariados (ajustados y no ajustados). La magnitud de este impacto fue congruente (HR: 1.3) y clínicamente relevante. Por el contrario, no se encontró un impacto diferencial de la quimioterapia sistémica sobre la presencia o ausencia de carcinomatosis peritoneal. Este estudio indicó una superioridad del régimen FOLFOX sobre aquellos con IFL e IROX en el estudio que evaluó regímenes de primera línea, mientras que no se hallaron diferencias en el ensayo que evaluó los regímenes de segunda línea luego del tratamiento con FU inicial. Por ello, la presencia o ausencia de carcinomatosis peritoneal no influiría sobre la elección del régimen de quimioterapia sistémica.

En esta investigación, el compromiso de los ganglios linfáticos no predijo la supervivencia. Si bien el grado tumoral fue un predictor importante de supervivencia en estudios retrospectivos sobre citorreducción, en la presente investigación no se contó con datos para evaluar este factor.

Previamente, la supervivencia a largo plazo (> 5 años) de los pacientes con CCR metastásico no reseccable fue de aproximadamente el 1.1% en los tratamientos con FU solamente y aumentó con los nuevos agentes quimioterapéuticos. En este ensayo, la SG a 5 años fue del 6% en los individuos sin carcinomatosis peritoneal y del 4.1% entre los que sí la presentaron. Las series retrospectivas quirúrgicas documentaron una supervivencia cercana al 60% en los enfermos sometidos a resección hepática y entre el 20% al 51% en los tratados con cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal y sistémica para la carcinomatosis peritoneal por CCR. En estudios previos, la mediana de la supervivencia fue inferior a 4 meses en los pacientes con obstrucción tratados con cirugía dirigida a los síntomas y quimioterapia sistémica, mientras que la mayoría de los ensayos sobre citorreducción informó una mediana de la supervivencia de más de 19 meses y la más larga fue de 63 meses.

En conclusión, la carcinomatosis peritoneal por CCR se asoció con una SG y SLP significativamente más cortas en comparación con otros sitios metastásicos del CCR. La carcinomatosis peritoneal en los pacientes con CCR metastásico se vinculó con una reducción del 30% en la SG. La elección del régimen quimioterapéutico debe ser independiente de la presencia o ausencia de la carcinomatosis peritoneal. El régimen FOLFOX es superior al IFL y al IROX, independientemente de la presencia o ausencia de carcinomatosis peritoneal. Debe considerarse la estratificación de los ensayos aleatorizados y prospectivos futuros según la presencia o ausencia de carcinomatosis, así como la investigación de modalidades terapéuticas como la combinación de cirugía y vías alternativas de administración de la quimioterapia. Los estudios moleculares y genéticos podrían permitir establecer un perfil predictor de la propensión a la carcinomatosis peritoneal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/128828

7 - Recomendaciones para el Trasplante Hepático por Carcinoma Hepatocelular: Informe de Consenso de una Conferencia Internacional

Clavien PA, Lesurtel M, Perrier A y colaboradores

University Hospital Zurich, Zurich, Suiza y otros centros participantes

[Recommendations for Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An International Consensus Conference Report]

Lancet Oncology 13(1):11-22, Ene 2012

El carcinoma hepatocelular es un problema de salud a nivel mundial y su frecuencia sigue en aumento por su asociación con la hepatitis por los virus B y C. El trasplante hepático desempeña un papel importante en su tratamiento, de allí la importancia de definir sus indicaciones, candidatos, tipo de trasplante y otros temas relacionados.

En la actualidad, la supervivencia global posterior a un trasplante de hígado es del 85% a un año y del 70% a los 5 años. El carcinoma hepatocelular (CHC) es un problema de salud a nivel mundial y su frecuencia sigue en aumento por su asociación con la hepatitis por los virus B o C. Desde los primeros trasplantes por CHC se observó que la eficacia de esta medida es proporcional a la carga tumoral, a partir

de lo cual surgieron discusiones acerca de la selección de candidatos, el control de la enfermedad durante la espera del trasplante, el uso de donantes vivos y la elección de la inmunosupresión o las terapias adyuvantes.

El objetivo del trasplante hepático, independientemente de la enfermedad de base, es lograr el mayor beneficio posible en relación con la disponibilidad de órganos de una manera ética y rentable. Con el respaldo de diversas sociedades internacionales relacionadas con este procedimiento y con el CHC se organizó una conferencia dirigida a obtener un consenso entre los sectores médicos y no médicos sobre los aspectos referidos al trasplante hepático en pacientes con CHC, de acuerdo con la mejor información disponible.

Métodos

Se efectuó una conferencia internacional sobre trasplante hepático y CHC en Zurich, Suiza, entre el 2 y el 4 de diciembre de 2010, con el objetivo de acordar indicaciones en este tema para aportar recomendaciones útiles para los programas de trasplante hepático. El comité organizador identificó los temas principales y formó 19 grupos de trabajo compuestos por 4 a 6 expertos de diversas áreas, elegidos según sus antecedentes científicos y clínicos, para revisar la evidencia y elaborar las recomendaciones. Cada grupo realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Embase, *Scopus* y *Cochrane*. Un jurado de 9 miembros, seleccionados en diversas áreas clínicas y académicas, que no intervinieran directamente en actividades relacionadas con el trasplante hepático, se encargó de revisar y comentar los informes elaborados por los grupos de trabajo, resumir y valorar el grado de evidencia de las recomendaciones finales. También se realizó una encuesta entre la audiencia para evaluar el grado de consenso.

En el presente artículo se revisan las 37 recomendaciones finales y las evidencias que las respaldan.

Evaluación de los pacientes con CHC candidatos a trasplante hepático

El objetivo de la estadificación de las neoplasias es poder relacionar el estadio tumoral con intervenciones terapéuticas específicas. Un sistema ideal de estadificación debería contemplar el estadio tumoral, la función hepática y el estado general del paciente. Si bien se elaboraron diversos sistemas, el único que relaciona el pronóstico con las intervenciones terapéuticas y el más usado en estudios referidos al CHC es el *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC).

La estadificación pretrasplante se basa fundamentalmente en estudios por imágenes, y la postrasplante, en la evaluación anatomopatológica del hígado extraído. Estos datos respaldan las dos primeras recomendaciones del consenso: la *primera*, el sistema BCLC es el preferido para evaluar el pronóstico de los pacientes con CHC y, la *segunda*, el sistema TNM (con los hallazgos anatomopatológicos) debe usarse para valorar el pronóstico postrasplante, e incluye la detección de invasión microvascular.

A pesar de los avances tecnológicos, las técnicas imagenológicas actuales pueden sobrestimar o subestimar la extensión del CHC en hasta el 25% de los casos respecto de la evaluación anatomopatológica. Actualmente, no hay datos que indiquen diferencias entre los resultados de la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía computarizada (TAC). Las características analizadas radican en la presencia de realce arterial seguido de lavado del sistema portal o imágenes tardías. Los estudios por imágenes deben seguir un protocolo que contemple la cantidad de contraste utilizado, los tiempos de toma de imágenes y la reconstrucción con cortes lo más finos posibles. El centellograma óseo permite valorar la presencia de metástasis óseas, aunque su rentabilidad es limitada, por lo que no se lo utiliza de rutina.

Los datos mencionados se reflejan en las recomendaciones siguientes: *tercera*, los mejores métodos diagnósticos no invasivos para el CHC en pacientes con cirrosis y para la valoración prequirúrgica son la TAC y la RMN dinámicas, con realce arterial seguido de lavado del sistema portal o imágenes tardías; *cuarta*, la estadificación extrahepática debe incluir TAC de tórax y TAC o RMN de abdomen y pelvis.

Gracias a la precisión de los estudios por imágenes, la biopsia hepática es menos necesaria. Si bien su especificidad es cercana al 100%, su sensibilidad depende de diversos factores (tamaño tumoral, localización, aguja utilizada). Además, existe un riesgo de siembra tumoral con el procedimiento de hasta el 2.7%, con un intervalo promedio de 17 meses entre la biopsia y la siembra. La *American Association for the Study of Liver Disease* propuso un algoritmo diagnóstico basado en la disponibilidad de tecnologías de imágenes de última generación, cuyos principios se resumen en las siguientes recomendaciones: *quinta*, la biopsia hepática no es necesaria en pacientes con cirrosis e imágenes de TAC o RMN dinámicas típicas de CHC y con una lesión > 1 cm; *sexta*, los pacientes con lesiones ≤ 1 cm o hallazgos atípicos no pueden diagnosticarse sobre la base de las imágenes, y éstas no deberían definir la indicación de trasplante hepático.

Criterios para definir los candidatos a trasplante hepático de donante fallecido, en pacientes con cirrosis y CHC

Dada la escasez de órganos para trasplante, las decisiones relacionadas deben contemplar los beneficios tanto colectivos como individuales. El trasplante hepático logra resultados excelentes en pacientes con CHC y con baja carga tumoral; la supervivencia en el caso de un CHC solitario < 5 cm o con 2 a 3 nódulos < 3 cm (criterios de Milán) es del 70% a 5 años, con menos del 10% de recurrencia; estos resultados son similares a los de pacientes trasplantados por otros motivos. De estos datos surge la recomendación *séptima*: el trasplante hepático debe reservarse para los pacientes con CHC con una supervivencia prevista a 5 años similar a la de los candidatos sin CHC.

Un metanálisis que analizó la relación del estadio del CHC con la recurrencia y la supervivencia postrasplante señaló que el diámetro mayor de los nódulos sería el mejor predictor, y que un tamaño total ≥ 10 cm se asoció con la cuadruplicación del riesgo de muerte o recurrencia. La determinación del volumen sería más útil, pero aún no está ampliamente disponible; según un estudio basado en la *Organ Procurement and Transplant Network*, un volumen > 115 cm³ y un nivel de alfa fetoproteína (AFP) > 400 ng/ml serían valores umbrales significativos. Esto se resume en la recomendación *octava*: la evaluación prequirúrgica del tamaño del tumor principal o de la suma de ellos debe ser el principal factor a contemplar para definir un candidato a trasplante con CHC.

Los criterios de Milán definen límites en términos de tamaño tumoral y cantidad de lesiones para considerar un paciente con CHC candidato a trasplante hepático. Una revisión sistemática respaldó su utilidad como predictores de eficacia. De allí la recomendación *novena*: actualmente, los criterios de Milán son los fundamentales para la selección de un candidato a trasplante por CHC, y la base de comparación para otros criterios.

La existencia de otros criterios que permitan extender las indicaciones de trasplante en pacientes con CHC llevó a la recomendación *décima*: una expansión modesta de la cantidad de candidatos a trasplante hepático por CHC podría considerarse, siempre que diversos estudios demuestren una supervivencia similar a la correspondiente a los criterios de Milán.

Cuando se consideran criterios distintos de los de Milán, es importante valorar en qué grado se vería afectada la

supervivencia de los pacientes sin CHC en espera de trasplante hepático; esto dependerá de la composición de la población de cada centro; de allí la recomendación *undécima*: los pacientes con peor pronóstico pueden ser considerados para un trasplante hepático por fuera de los criterios de Milán si la dinámica de la lista de espera lo permite, sin perjuicio de pacientes con pronósticos mejores.

Se han estudiado diversos biomarcadores en el CHC, y se destaca el valor de los niveles preoperatorios de AFP como predictores del resultado del trasplante, aunque no se define un único valor umbral. Los hallazgos al respecto se resumen en las recomendaciones siguientes: *duodécima*, las concentraciones de AFP aportan información pronóstica en los casos de CHC y deben utilizarse junto con otros criterios para definir la indicación de trasplante, y *decimotercera*, otros biomarcadores aún no pueden incluirse en la evaluación para definir un trasplante.

El CHC puede invadir ramas de las venas porta o hepática y producir trombos. Este fenómeno afecta los resultados postrasplante y puede detectarse en los estudios imagenológicos y anatomopatológicos; se considera una contraindicación para el trasplante. La invasión microvascular, por otro lado, sólo se detecta microscópicamente y se asocia con resultados menos favorables y mayores tasas de recurrencia postrasplante.

La recomendación *decimocuarta* establece que la indicación de trasplante hepático para CHC no debe basarse en la detección de invasión intravascular porque ésta no puede ser fehacientemente demostrada antes del procedimiento.

Criterios para definir candidatos a trasplante por CHC sin cirrosis

Si bien la mayoría de los casos de CHC se da en pacientes con cirrosis, hasta un 10% no se relaciona con ésta. En estos pacientes, el diagnóstico suele hacerse en etapas avanzadas. El tratamiento habitual es la resección, bien tolerada por la buena función hepática remanente, aunque el riesgo de recurrencia es similar al de los pacientes cirróticos (30% a 77%), la supervivencia a 5 años es del 25% al 81% y la supervivencia libre de enfermedad, del 24% al 54%. La presencia de lesiones múltiples, invasión macrovascular y microvascular y la resección R1 se asocian con peor pronóstico. Los resultados en los casos de la variedad fibrolamelar son similares.

Los datos del estudio de *European Liver Transplant Registry* sugieren que el trasplante hepático es una opción para los pacientes sin cirrosis y con recurrencia de CHC luego de una resección por CHC, con una supervivencia a 5 años cercana al 60%. La invasión linfática y macrovascular fue predictora de mal pronóstico, al igual que la recurrencia antes del año de la resección, no así los criterios de Milán.

Hay pocos informes de trasplante hepático como tratamiento primario para CHC sin cirrosis. Los indicadores de mal pronóstico serían los mismos que en los casos con cirrosis; en ausencia de éstos, la supervivencia a 5 años alcanza al 67%, incluso para los tumores que exceden los criterios de Milán.

Esta información es la base de las siguientes recomendaciones; *decimoquinta*, los criterios de Milán y sus modificaciones no son aplicables a los pacientes con CHC sin cirrosis; pueden considerarse candidatos al trasplante aquellos con CHC no resecable sin invasión macrovascular ni diseminación extrahepática; *decimosexta*, los pacientes con CHC sin cirrosis tratados con resección y con una recurrencia intrahepática sin signos de invasión macrovascular ni diseminación extrahepática pueden considerarse candidatos al trasplante de rescate.

El papel del retroceso en el estadiaje tumoral (downstaging) en el CHC

El uso de terapias locorregionales (inyecciones de alcohol, ablación por radiofrecuencia [ARF], quimioembolización transarterial [QETA], radioembolización transarterial [RETA] o resección) busca reducir el tamaño y la cantidad tumoral en pacientes que inicialmente no cumplen con los criterios para un trasplante hepático. La mayor experiencia es con la QETA y la ARF. Los estudios al respecto señalan que la supervivencia postrasplante en estos casos es similar a la de aquellos que cumplían los criterios de trasplante desde el primer momento. De estos datos surgen las recomendaciones que siguen: *decimoséptima*, el trasplante hepático es una opción en pacientes en los que se logró el retroceso en el estadiaje; *decimooctava*, el trasplante luego del retroceso en el estadiaje debería lograr una supervivencia a 5 años similar a la de aquellos pacientes con CHC que no requirieron terapias locorregionales para alcanzar los criterios de trasplante.

A partir de esto, se planteó cómo evaluar un retroceso en el estadiaje exitoso. De estos debates surgieron las recomendaciones siguientes: *decimonovena*, los criterios para definir un retroceso en el estadiaje exitoso deben contemplar el tamaño y la cantidad de lesiones tumorales viables; *vigésima*, los niveles de AFP antes del retroceso del estadiaje y después de éste podrían aportar información adicional.

Una vez logrado el retroceso en el estadiaje se sugiere un período de observación de alrededor de 3 meses antes de considerar el trasplante. El fracaso se define por la incapacidad de lograr los criterios necesarios para el trasplante, la progresión tumoral con aparición de invasión macrovascular y diseminación extrahepática; y, luego, por la progresión tumoral y la recurrencia del CHC postrasplante. Estos aspectos se abordan en la recomendación que sigue: *vigésima primera*, según los datos disponibles no puede recomendarse una terapia locorregional en particular.

El tratamiento de los pacientes en la lista de espera

El tiempo de espera para el trasplante obliga al control de los candidatos con CHC para asegurar que mantengan su estado de candidatos, y se elaboraron estrategias para tratar aquellos que muestran signos de progresión. En general se sugieren controles trimestrales. La información disponible se resume en la recomendación *vigésima segunda*: los controles periódicos de pacientes en lista de espera pueden hacerse con imágenes dinámicas (TAC, RMN o ecografía) y los niveles de AFP.

El retiro de pacientes de la lista de espera suele responder a la progresión tumoral, por lo que las terapias locorregionales, como "terapias puente", están dirigidas a reducir la tasa de retiros, así como la incidencia de recurrencias postrasplante. Según determinados estudios, no habría beneficios en los casos que deben esperar ≥ 6 meses, y no hay evidencia de que las terapias puente sean útiles en los casos de tumores T1 de la clasificación de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) (< 2 cm), aunque sí en los T2 (un nódulo de 2 a 5 cm o hasta 3 nódulos ≤ 3 cm). Los niveles elevados de AFP y los tumores más grandes se asociarían con mayores tasas de retiro. La terapia puente preferida es la QETA, aunque los estudios patológicos indican que la ARF tendría una ventaja marginal respecto de aquélla en términos de necrosis tumoral. La resección previa al trasplante y la combinación de QETA y ARF con RETA con 90 itrio parece promisoría. Las recomendaciones que siguen abordan estos aspectos: *vigésima tercera*, por la ausencia de evidencia no puede hacerse una recomendación firme acerca de las terapias puente en pacientes con tumores T1 UNOS (≤ 2 cm); *vigésima cuarta*, los pacientes con tumores T2 UNOS y un tiempo probable de espera > 6 meses, las terapias puente pueden ser adecuadas; *vigésima quinta*, no

hay recomendaciones a favor de una terapia locorregional por sobre otra; *vigésima sexta*, los pacientes con progresión que escapan a los criterios para trasplante deben ser considerados para el retroceso en el estadiaje; *vigésima séptima*, los pacientes con enfermedad progresiva en quienes las terapias locorregionales tienen pocas posibilidades de eficacia deben retirarse de la lista de espera.

El papel del trasplante hepático de donante vivo

El trasplante de donante vivo se hace con el lóbulo derecho o izquierdo de un donante sano, y en algunos países es la única opción para el procedimiento; en otros se usa por escasez de órganos, períodos prolongados de espera o retiros de la lista de espera por razones médicas o progresión tumoral. En este caso es importante discutir y equilibrar los riesgos y los beneficios con ambas partes. Existen algunos informes sobre un mayor riesgo de recurrencia postrasplante con donante vivo. Las recomendaciones que siguen resumen los datos disponibles en estos casos: *vigésima octava*, el trasplante de donante vivo es una opción en pacientes con CHC con una supervivencia estimada a 5 años similar a la de pacientes sometidos a un trasplante de donante fallecido, y debe prestarse especial atención a los aspectos psicosociales del donante y del receptor; *vigésima novena*, el trasplante de donante vivo debe restringirse a los centros de excelencia en cirugía y trasplante hepático para minimizar los riesgos y maximizar los resultados.

En cuanto a si la opción del trasplante de donante vivo debe ofrecerse a todos los pacientes con CHC que no cumplen con los criterios, existe mucha discusión. El jurado de este consenso sugiere que cada centro tome una postura en este sentido y la haga pública.

El panel respalda el trasplante de donante fallecido en los casos de fracaso con donante vivo, con ciertos criterios. La frecuencia de estos procedimientos es baja, y sus resultados suelen ser excelentes. Las recomendaciones formuladas en este sentido fueron las siguientes: *trigésima*, en los pacientes con CHC postrasplante de donante vivo con criterios para trasplante de donante fallecido, este último estaría justificado; *trigésima primera*, en aquellos que no cumplan con estos criterios, no se recomienda el retraspante de donante fallecido.

El tratamiento postrasplante

La recurrencia de CHC postrasplante se ve en el 8% al 20% de los casos, se manifiesta dentro de los 2 años del trasplante y se asocia con una supervivencia menor de un año a partir del diagnóstico. Los controles de seguimiento permiten la detección temprana de la recurrencia, con imágenes y determinaciones de AFP, y su tratamiento con ablación en hasta un tercio de los pacientes afectados, pero no hay protocolos consensuados en este sentido. Una limitación implícita es el costo de las pruebas mencionadas, y, en la mayoría de los casos, el seguimiento se acota a 3 a 5 años postrasplante. La recomendación a este respecto es la siguiente: *trigésima segunda*, el seguimiento postrasplante podría incluir TAC o RMN con contraste y determinaciones de AFP cada 6 a 12 meses.

Algunos inmunosupresores se asociaron con efectos oncogénicos en modelos de experimentación, aunque no se demostró que la reducción de las dosis disminuyera las tasas de recurrencia postrasplante. Sin embargo, los inhibidores de mTOR tendrían efectos antineoplásicos y se postuló su utilidad en estos casos. Las recomendaciones en este aspecto son las siguientes: *trigésima tercera*, no hay datos suficientes para indicar un inmunosupresor en particular o las dosis de uso en relación con sus acciones sobre la recurrencia y el pronóstico del CHC; *trigésima cuarta*, no hay datos suficientes para

respaldar la elección de un inhibidor de mTOR para reducir la incidencia de recurrencia del CHC fuera de un protocolo clínico.

Los estudios referidos a los resultados del uso de terapias adyuvantes en términos de disminuir la recurrencia postrasplante y prolongar la supervivencia arrojaron resultados discutibles. Hay dos agentes que parecen promisorios, el sorafenib, un inhibidor multiquinasa, y el licartin, un anticuerpo monoclonal murino radiomarcado que se usa específicamente con las células del CHC. La recomendación sugerida es la *trigésima quinta*: los datos disponibles no permiten respaldar el uso de rutina de la terapia adyuvante antitumoral postrasplante en pacientes por CHC fuera de un protocolo clínico.

La recurrencia postrasplante se asocia con diseminación tumoral sistémica, que contraindica un nuevo trasplante, a diferencia de lo que sucede en el caso del CHC *de novo*, que tiene lugar en estadios más avanzados y se asocia con hepatitis C recurrente y fibrosis progresiva. Las terapias locorregionales para la recurrencia se utilizaron con eficacia en pacientes seleccionados con enfermedad limitada y serían una opción a considerar. También podría analizarse el uso de sorafenib con inhibidores de mTOR en caso de requerir tratamiento sistémico. Las últimas recomendaciones se refieren a este tema: *trigésima sexta*, la recurrencia de CHC postrasplante puede tratarse con cirugía en caso de lesiones resecables o con terapias locorregionales o sistémicas (incluido sorafenib) para las no resecables; por último, *trigésima séptima*, un nuevo trasplante no es apropiado para el CHC recurrente.

Conclusiones

Las 37 recomendaciones presentadas abarcan los temas más debatidos en relación con el trasplante hepático por CHC y serían útiles para mejorar el tratamiento de los pacientes con CHC a nivel mundial. En general, pueden adaptarse a las condiciones de cada centro en particular, en función de su experiencia con trasplantes de donantes vivos, y los temas con evidencia insuficiente pueden inducir la investigación necesaria para dilucidarlos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128850



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Novedades seleccionadas

8 - Destacan las Ventajas de la Radioterapia Preoperatoria para el Tratamiento de los Sarcomas de Partes Blandas

Sampath S, Schultheiss TE, Wong JY y colaboradores

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics
81(2):498-505, Oct 2011

El tratamiento convencional de los sarcomas de partes blandas (SPB) localizados consiste en la cirugía conservadora de los miembros seguida de radioterapia, dado que tiene resultados similares a los de la amputación. Distintos ensayos clínicos aleatorizados avalan el uso de la radioterapia, no obstante se desconoce cuál es el momento ideal para su administración. Si bien la información proveniente de trabajos prospectivos es escasa, en los ensayos de fase III se encontró que la radioterapia preoperatoria (RPRE) puede mejorar la supervivencia, como también que su eficacia no se modifica por la secuencia de aplicación.

El objetivo de este trabajo consistió en evaluar el efecto del momento de irradiación mediante diferentes parámetros como la supervivencia y la aparición de recurrencias, entre otros.

Los investigadores realizaron un trabajo retrospectivo y multicéntrico sobre una base de datos de pacientes oncológicos estadounidense (*National Oncology Database*). Se escogieron los casos de SPB de cualquier localización, previa exclusión de la información de los sujetos menores de 18 años, con sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, tumores desmoides, dermatofibrosarcoma protuberans y enfermedad recurrente. Se registró el grado histológico, la estadificación mediante el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer*, la localización, el tamaño y el tratamiento efectuado, como también la mortalidad. La información fue separada de acuerdo con la secuencia del tratamiento radiante: RPRE o posoperatoria (RPOS).

Los pacientes que fueron tratados con teleterapia preoperatoria seguida de braquiterapia intraoperatoria fueron ubicados en el grupo de RPRE. En 3 oportunidades se efectuó tanto RPRE como RPOS y fueron incluidos en el primer grupo. La supervivencia global se determinó desde la fecha del diagnóstico hasta el día de la muerte. La supervivencia por causa específica, a partir de la fecha del diagnóstico hasta el día del fallecimiento por causa del cáncer o su tratamiento. También se examinó la supervivencia libre de recurrencia local y de metástasis a distancia. La supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se hizo con las pruebas de Cox y Mantel-Cox. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Se valoró la información proveniente de 821 pacientes cuya media de edad fue de 62 años. El 38% de los casos se hallaba en estadio I y el 41% en estadio 3. Más de la mitad portaba lesiones de alto grado histológico y las dos terceras partes de los casos se localizaron en las extremidades y en la cadera. Las variantes más frecuentes fueron el fibrohistiocitoma, en un 32% de las oportunidades, y el liposarcoma, en el 29%.

Se efectuó la resección en 305 individuos, conservando los miembros. La RPOS se indicó en 528 personas, principalmente en quienes habían sido sometidos a resecciones amplias, y en 293 sujetos fue RPRE, en quienes se obtuvieron una mayor tasa de márgenes negativos. La dosis radiante varió entre

6 Gy y 72.5 Gy con una mediana de 57 Gy. La media del seguimiento fue de 63 meses.

El análisis multivariado mostró que la edad al momento del diagnóstico, el sexo, el estadio, la histología, la localización, el tamaño y la secuencia de la radioterapia son factores predictivos independientes del pronóstico. La RPRE se asoció con una disminución del riesgo de muerte frente a la RPOS (índice de riesgo [IR]: 0.72; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.56-0.91; $p < 0.01$) con una tendencia favorable a una mayor supervivencia. La variedad histológica de mejor pronóstico fue el liposarcoma, mientras que el sarcoma de células fusiformes, el sarcoma sinovial y el leiomiomasarcoma fueron las variantes de peor pronóstico.

La RPRE mejoró significativamente la supervivencia actuarial propia del SPB frente a la RPOS (IR: 0.64; IC: 0.46-0.88; $p < 0.01$), como también la supervivencia a 5 años. La supervivencia libre de recurrencia local a 5 años fue de 85% y la RPRE se asoció en forma significativa con un menor riesgo que la RPOS. Asimismo, también se vinculó con un menor riesgo de recurrencia por metástasis a distancia (IR: 0.37; IC: 0.23-0.58; $p < 0.001$) y un mayor índice de supervivencia a 5 años libres de metástasis (89% frente a 77% de la RPOS; $p < 0.001$). Mediante el análisis univariado se encontró que el máximo beneficio lo recibieron los portadores de leiomiomasarcoma y sarcoma sinovial sometidos a RPRE. En los portadores de SPB de alto grado o con estadios avanzados no se encontraron diferencias significativas en los parámetros mencionados con alguna de las secuencias de radioterapia.

Los investigadores afirman que la RPRE se asocia con mejores resultados en comparación con la RPOS, con respecto a la supervivencia global, específica por causa y las tasas de recurrencias locales y a distancia. Existe poca información comparativa entre las secuencias de irradiación de los SPB. En un trabajo se observó que no había diferencias significativas entre ambos protocolos y que la RPRE se asocia con mayor incidencia de complicaciones de la herida quirúrgica. Los autores señalan que existen 3 ensayos retrospectivos que compararon ambas secuencias. En uno, realizado sobre 517 casos, no se encontraron diferencias entre la RPRE y la RPOS, como tampoco un valor pronóstico, lo que concuerda con otro ensayo efectuado sobre 112 individuos y un tercero en el que no se hallaron diferencias significativas. No obstante, advierten que es probable que los trabajos mencionados carezcan del poder estadístico necesario.

En este trabajo, tanto los portadores de sarcoma sinovial como de leiomiomasarcoma se beneficiaron con la RPRE, lo que requiere ser confirmado por trabajos prospectivos, ya que no concuerda con la bibliografía. Se postuló que la RPRE presenta las siguientes ventajas teóricas frente a la RPOS: requiere de una menor dosis, dado que el tumor conserva su oxigenación habitual; se realiza en un campo de irradiación menor, debido a la ausencia de la contaminación vinculada con la cirugía y facilita la citorreducción y la formación de una cápsula fibrosa peritumoral que disminuye la diseminación. Estas hipótesis aún no han sido demostradas.

La mejoría de la supervivencia libre de metástasis fue atribuida a que la RPRE permitiría un control local más adecuado, cuyo beneficio secundario consistiría en la disminución de la diseminación. Los investigadores postulan que la secuencia preoperatoria trataría la enfermedad oculta peritumoral en un ambiente bien oxigenado en comparación con la RPOS. La contaminación propia del acto quirúrgico aumenta la diseminación microscópica local del SPB, lo que se asocia con la hipoxia resultante de la alteración de la microvasculatura, que estimularía la aparición de clones más



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

agresivos y de mayor poder metastásico. La RPPE reduciría la selección fenotípica y el riesgo de recaídas a distancia.

Está demostrado que el estadio, el grado histológico, la localización, el tamaño mayor de 10 cm y la histología son factores pronósticos independientes de los SPB de la supervivencia por causa específica y de las tasas de recurrencia local y a distancia. Sin embargo, en estos trabajos no se valoró el papel de la radioterapia.

Los expertos advierten que el empleo de una base de datos para la realización del presente trabajo tiene limitaciones que pueden haber influido en el resultado, como la presencia de un sesgo en la selección de los pacientes para la RPPE o la falta de información sobre el estado de actividad de los pacientes o el uso de quimioterapia. Plantean también la posibilidad de que en los SPB de mayor tamaño se haya indicado la RPPE, lo que podría haber generado un sesgo en los resultados. No obstante, no se observaron diferencias en la preferencia de la indicación de RPPE frente a períodos anteriores. En este trabajo no se hallaron diferencias en el efecto de las secuencias de radioterapia cuando se realizaron los análisis de los subgrupos formados por el grado histológico.

En los pacientes sometidos a resecciones más amplias se observó una mayor incidencia de márgenes no evaluables o desconocidos. Estos casos no fueron excluidos porque muchos pacientes fueron intervenidos en instituciones que no participan de la bases de datos empleada. Los autores advierten que es posible que estos pacientes hayan recibido una RPOS insuficiente, lo que pudo generar un sesgo a favor de la RPPE, por lo que los resultados deben interpretarse de modo cuidadoso. Sin embargo, destacan que estos datos proveen las bases para la realización de un estudio prospectivo y aleatorizado. Debido a que la información proviene de varias instituciones, reflejaría en forma adecuada la población de todo el país.

Los autores concluyen que el empleo de la RPPE se asoció con la reducción de la mortalidad global y específica en los pacientes con SPB. Asimismo éste se relacionó con una mejoría del control local de la enfermedad y una disminución de las recaídas a distancia. Finalizan que la secuencia del tratamiento radiante es un factor predictivo independiente de los resultados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/125667

9 - Los Efectos de la Combinación de Bevacizumab y Everolímús en el Cáncer Colorrectal Refractario con Metástasis

Altomare I, Bendell JC, Hurwitz HJ y colaboradores

Oncologist 16(8):1131-1137, Jul 2011

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer; la terapia de primera elección en los casos con metástasis (CCRM) es la asociación de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) con la quimioterapia (QT) basada en 5-fluorouracilo (5-FU). Si bien algunos datos recientes indicaron que el uso continuado de bevacizumab prolongaría la mediana de la supervivencia global (SG), todos los pacientes presentan progresión de la enfermedad en algún momento, lo que podría relacionarse con la aparición de resistencia a la inhibición del VEGF. En los casos en que aparece progresión pese al empleo de 5-FU, oxaliplatin, irinotecán, bevacizumab, cetuximab y panitumumab, no quedan otras opciones

terapéuticas. El everolímús es un inhibidor de la vía de la diana molecular de la rapamicina en los mamíferos (mTOR), aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales metastásico, en los que parece prolongar la SG respecto del mejor tratamiento paliativo disponible. La vía del mTOR recibe señales de la vía de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K)/AKT, y ambas regulan las funciones proliferativas de las células endoteliales y la supervivencia de los tumores, entre ellas, las respuestas compensadoras a la hipoxia. En las células endoteliales, mTOR y la vía PI3K/AKT modulan las funciones asociadas con la estimulación del VEGF, por lo que el bloqueo de ambas vías podría contrarrestar los mecanismos de resistencia a la monoterapia. Los estudios de fase I demostraron que la combinación de bevacizumab y everolímús es segura y se asocia con una estabilización prolongada de la enfermedad en pacientes con CCRM refractario a tratamientos previos. Los autores llevaron a cabo un estudio de fase II para definir la actividad y la tolerabilidad de este esquema.

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico histológico de CCR o de recto, que hubiesen presentado progresión con algunos de los siguientes tratamientos para CCRM, o que no los hubiesen tolerado: fluoropirimidinas, oxaliplatin, irinotecán y los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico cetuximab y panitumumab (en caso de presentar el gen *KRAS* nativo).

Los demás criterios de inclusión comprendieron un estado funcional (*performance status*) de Karnofski $\geq 70\%$; función hepática, renal y hematológica normales e hipertensión controlada ($< 150/100$ mg Hg). Todos los participantes debían tener una enfermedad mensurable según los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Se excluyeron aquellos con tratamiento previo menos de 28 días antes del estudio, metástasis en el sistema nervioso central, enfermedad cardiovascular descompensada y antecedentes de fístula abdominal, perforación, abscesos o hemorragias mayores dentro de los 6 meses.

Se efectuaron exámenes físicos y pruebas de laboratorio (hematológicas y químicas) en forma semanal durante el primer ciclo y los días 1 y 15 de los siguientes y evaluaciones mensuales de seguridad que incluyeron la determinación del índice proteinuria/creatininuria, niveles de lípidos, creatinquinasa en los tratados con estatinas y medición de la subunidad beta de gonadotropina coriónica humana en mujeres en edad fértil. Cada 2 ciclos se efectuó electrocardiograma, análisis de tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina y hormona estimulante de tiroides. Semestralmente se determinó la fracción de eyección.

La respuesta tumoral se evaluó mediante los niveles de antígeno carcinoembrionario e imágenes de tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear iniciales y después de 2 ciclos. La graduación de toxicidades se hizo mediante los criterios *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

El bevacizumab se administró en infusión intravenosa en dosis de 10 mg/kg en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días y el everolímús, por vía oral, en dosis diarias de 10 mg. El tratamiento se interrumpió en caso de aparición de progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable y por decisión del médico o del paciente. En estos casos, se investigó la supervivencia cada 3 meses.

El estudio fue abierto, no aleatorizado y de fase II. Se diseñó para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del bevacizumab y el everolímús combinados en pacientes con CCRM refractario. Los criterios principales de valoración fueron la respuesta global (según los criterios RECIST) y la supervivencia libre de progresión (SLP). La respuesta completa se definió como la desaparición de todas las lesiones y la respuesta parcial como la reducción $\geq 30\%$ en la sumatoria de

los diámetros de las lesiones diana. Los criterios secundarios fueron la SG, la seguridad y la tolerabilidad.

La duración de la supervivencia se calculó mediante el método de Kaplan-Meier; se estimaron los intervalos de confianza (IC) del 90% y del 95% para las tasas de SLP a las 8 semanas y los IC del 95% para la mediana de SLP y SG.

La SLP general se definió como el intervalo entre el inicio del tratamiento y la fecha de progresión de enfermedad o muerte, y la SLP bajo tratamiento, como el período entre el inicio del tratamiento y la progresión o la muerte (lo que ocurriera antes), censurando los datos de los pacientes perdidos en el seguimiento o aquellos que comenzaron otra línea de tratamiento (es decir, los que abandonaron el estudio por razones distintas de la progresión de la enfermedad).

La población analizada era altamente refractaria, con una progresión pese a una mediana de 4 tratamientos previos (intervalo: 2 a 8). De ellos, 42 (84%) habían progresado con QT basada en bevacizumab; 5 (10%) habían recibido bevacizumab sin presentar progresión y 3 (6%) nunca lo recibieron. Se contó con 49 pacientes para la evaluación de la progresión y los 50 fueron evaluados para la toxicidad. En 23 (46%), la mejor respuesta obtenida fue la estabilización de la enfermedad, y 8 de estos 23 pacientes (16% del total) lograron una respuesta menor, definida como una reducción radiológica del tumor del 10% al 20%. En 21 participantes (42%) hubo progresión; en 17 (34%) consistió en una progresión radiológica y en 4 (8%), en una progresión clínica. En 5 casos (10%) se interrumpió el tratamiento debido a la toxicidad en ausencia de progresión o respuesta, antes de la primera restadificación. No se identificaron respuestas objetivas parciales o completas.

La SLP general a las 8 semanas fue de 0.58, según la definición general (IC 95%: 0.43-0.70; IC 90%: 0.46-0.68) y la SLP bajo tratamiento de 0.59 (IC 95%: 0.44-0.71; IC 90%: 0.47-0.70). El intervalo promedio de SLP, según ambas definiciones, fue de 2.3 meses (IC 95%: 1.9-3.7). Sin embargo, la mediana de SG fue de 8.1 meses (IC 95%: 5.5-11.5). En 13 pacientes (26%) se alcanzó la estabilidad de la enfermedad bajo tratamiento durante un período mayor de 6 meses; de éstos, 8 habían sido tratados con 2 ciclos o más de QT con bevacizumab. Tres pacientes (6%) fueron tratados en este estudio por más de un año.

El evento adverso (EA) de grado 3 más frecuente fue en el análisis de laboratorio; el único de grado 4 fue un caso de hipopotasemia asintomática. Los EA de grado 3 clínicamente significativos incluyeron mucositis, absceso, fístula, perforación y hemorragia gastrointestinal. La incidencia global de mucositis de grado 1 a 2 (incluidas orofaringitis, proctitis y vaginitis) fue de 68% (n = 34) y la incidencia de hiperlipidemia de grado 1 a 2, de 64% (n = 32). La dosis de everolímús se disminuyó por 15 pacientes (30%); el bevacizumab se interrumpió por toxicidad en 17 pacientes (34%) y el everolímús, en 31 (62%). No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento.

Recientemente han cobrado gran importancia en oncología los tratamientos dirigidos a diversas vías moleculares relacionadas con el crecimiento tumoral; una combinación de ellos podría mejorar la eficacia de las terapias antineoplásicas al modular favorablemente la sensibilidad y la resistencia de los tumores. El temsirolímús y el everolímús, dos inhibidores de mTOR, están aprobados para el tratamiento del carcinoma de células renales refractario. En otros cánceres, estos agentes demostraron cierta utilidad de acuerdo con los resultados de diversos estudios de fases II y III, actualmente en marcha. Los mecanismos de resistencia a los inhibidores del VEGF estarían mediados por alteraciones en las respuestas a la hipoxia. En modelos celulares, la inhibición de mTOR impidió la proliferación y la angiogénesis mediadas por hipoxia. Las rapamicinas también demostraron, en modelos celulares,


inhibir el factor alfa inducible por hipoxia, un factor de transcripción que regula la expresión del VEGF, lo que sugiere que la combinación de la inhibición del VEGF y de mTOR podría provocar mayor actividad antiangiogénica y antitumoral que cada uno por separado.

En este estudio, los autores destacan la buena tolerabilidad al bevacizumab y al everolímús en dosis plenas; sólo se identificó un episodio de toxicidad de grado 4, que consistió en hipopotasemia asintomática. Otros estudios que investigan estos agentes en distintos tipos de tumores también informaron buena tolerabilidad a la combinación, aunque en uno de ellos, referido al uso conjunto de temsirolímús y bevacizumab en pacientes con carcinoma de células renales, no pudieron administrarse dosis plenas de ambos agentes por la aparición de toxicidad inaceptable. Esto podría deberse a diferencias en relación con determinadas toxicidades entre los distintos inhibidores de mTOR.

La toxicidad informada con más frecuencia en este trabajo fue la mucositis, que apareció en el 64% de los pacientes con grados 1 a 2, y en el 12% en grado 3, que fue tratada con medidas tradicionales de sostén y la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

El bevacizumab y el everolímús no resultaron eficaces solos en pacientes con CCRm. Si bien en este estudio no se observaron respuestas objetivas, la combinación de ambos se asoció con una estabilización prolongada de la enfermedad por más de 6 meses en un subgrupo de pacientes, y 3 participantes fueron tratados durante un año. Este resultado puede ser clínicamente significativo por la duración y la baja toxicidad del tratamiento. Once de los 13 pacientes de este subgrupo habían presentado progresión bajo QT con bevacizumab y 8 habían sido tratados con bevacizumab en al menos 2 oportunidades, hasta como cuarta línea de tratamiento. Esto implica que en determinados pacientes la combinación de bevacizumab y everolímús podría contrarrestar la resistencia al primero.

En esta población con diversos tratamientos previos, la combinación estudiada resultó tolerable, pero de actividad clínica limitada, reflejada principalmente en la estabilización de la enfermedad.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/125721

10 - Reconocen Parámetros Asociados con Mutaciones del Gen *BRAF* Relacionados con Peor Pronóstico en Pacientes con Cáncer de Pulmón

Marchetti A, Felicioni L, Buttitta F y colaboradores

Journal of Clinical Oncology 29(26):3574-3579, Sep 2011

La aparición de los tratamientos moleculares dirigidos, cuya eficacia depende de la presencia de ciertas mutaciones genéticas, se ha vinculado con cambios en la estrategia farmacológica de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). De todos modos, estas mutaciones sólo están presentes en ciertos subgrupos de enfermos, por lo cual la administración indiscriminada de estas terapias induciría bajas tasas de respuesta y limitados beneficios en términos de la supervivencia.

No obstante, los autores señalan que la mutación de genes específicos guarda relación con algunas características como el tabaquismo, el sexo y el tipo histológico tumoral. Así, se postula que los adenocarcinomas (AC) de los sujetos

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Oncología



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

fumadores y de los no fumadores se originan en vías patogénicas diferentes.

En este contexto, se menciona que el gen *BRAF* codifica una serina-treonina quinasa activada por acción de la proteína Ras. La proteína BRAF se asemeja estructuralmente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y al receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Las mutaciones somáticas del gen *BRAF* han sido descritas en diversas neoplasias en los seres humanos, en especial en relación con la transversión T1799A en el exón 15, la que provoca la sustitución V600E. Del mismo modo, se han corroborado mutaciones diferentes en otros exones. Dado que los inhibidores selectivos de las mutaciones del gen *BRAF* podrían resultar de interés terapéutico, se presentan los resultados de un análisis de muestras tumorales para la pesquisa de esta alteración.

Se seleccionaron 1 046 pacientes (739 sujetos con AC y 307 enfermos con carcinoma escamoso [CE]) a partir de una cohorte de individuos que había requerido exéresis radical de un CPCNP. Se obtuvieron datos acerca del seguimiento de 331 enfermos con diagnóstico histológico de AC. Se clasificó a estos pacientes en fumadores, ex fumadores (interrupción del tabaquismo al menos un año antes del diagnóstico de AC) y no fumadores.

Se dispuso de muestras de tejido normal y neoplásico para su procesamiento histológico e inmunohistoquímico. Se efectuaron procedimientos de macrodissección antes del análisis genómico, con el fin de igualar o superar un recuento de células tumorales del 80%. Se aplicaron técnicas de amplificación de los exones 11 y 15 mediante reacción en cadena de la polimerasa, con análisis de los genes *BRAF*, *EGFR* y *KRAS*. Asimismo, se obtuvieron datos acerca de la distribución por sexos, el antecedente de tabaquismo y el estadio de la enfermedad, que se incorporaron en un modelo de regresión logística. Se calcularon las tasas de supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE). Se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

El grupo de estudio estuvo conformado por 739 individuos con AC (el tipo histológico asociado con mayor frecuencia con mutaciones del gen *BRAF* en estudios previos) y otros 307 individuos con CE. Se dispuso de datos del seguimiento de un subgrupo de 331 pacientes con AC; no se había administrado tratamiento posquirúrgico en aquellos con estadio I o II, y sólo una minoría de casos ($n = 27$) recibió quimioterapia en presencia de formas avanzadas (estadios III o IV). La mediana de seguimiento de este subgrupo se estimó en 45 meses después de la cirugía, mientras que las medianas de la SG y la SLE se calcularon respectivamente en 65 y 43 meses. Estas tasas fueron significativamente superiores en los individuos con estadios I o II, mientras que no se advirtieron diferencias en estos parámetros en función del sexo o el antecedente de tabaquismo.

En las 1 046 muestras se efectuaron análisis para la detección de mutaciones en el gen *BRAF*. La prevalencia de estas alteraciones fue de 3.5% ($n = 37$); en ninguna de las muestras pareadas de tejido sano se advirtió la presencia de mutaciones, por lo cual se consideraron todos los casos como mutaciones somáticas. El 56.7% correspondió a mutaciones V600E, mientras que las restantes alteraciones constituyeron anomalías restringidas a los codones 594 y 606 del exón 15, o 446 y 449 del exón 11.

Los investigadores mencionan que el 97.3% de estas 37 mutaciones del gen *BRAF* se identificaron en sujetos con

AC, con una frecuencia de 4.9% para el total de casos de esta enfermedad. Sólo se reconoció una mutación en un varón fumador entre las 307 muestras tisulares de CE. Por otra parte, se advierte que todas las mutaciones distintas de V600E detectadas en pacientes con AC correspondieron a sujetos fumadores ($p = 0.015$). Como contrapartida, los 21 casos de mutaciones V600E del gen *BRAF* se describieron con mayor frecuencia en mujeres ($p < 0.001$) y en pacientes no fumadores ($p = 0.04$). No se reconocieron otras diferencias significativas asociadas con la presencia de la mutación V600E en términos de la edad, el tamaño tumoral, la presencia de metástasis ganglionares o el estadio del tumor. En el análisis de regresión logística, sólo el sexo femenino se asoció en forma independiente con la presencia de mutaciones en el gen *BRAF*.

Por otra parte, se señala que las muestras con mutaciones fueron revisadas de acuerdo con las recomendaciones de la clasificación internacional multidisciplinaria de los AC. En este modelo, el 80% de los tumores V600E positivos eran AC pulmonares infiltrantes con un componente micropapilar predominante (50%) o secundario (30%). Los expertos agregan que este patrón histológico se asocia con mayor agresividad tumoral.

En otro orden, se comprobó que todos los tumores con mutaciones del gen *BRAF* no presentan alteraciones en el gen *KRAS*, mientras que en sólo 2 muestras V600E positivas se describió una mutación concomitante del gen *EGFR*. Asimismo, se advirtió que la presencia de la mutación V600E se correlacionó con una reducción significativa de la mediana de la SLE y de la SG ($p < 0.001$ para ambas variables). En cambio, las mutaciones del gen *BRAF* diferentes de V600E no se vincularon con modificaciones en estos índices. En un modelo multivariado, se confirmó que el estadio tumoral y la presencia de la mutación V600E se asociaron con la reducción significativa de la SG y de la SLE. De la misma forma, ambas variables se consideraron factores predictivos independientes de la SLE y de la SG.

Los autores aseguran que las mutaciones del gen *BRAF* estuvieron confinadas en forma casi exclusiva a los pacientes con AC en esta casuística, con una prevalencia de alrededor del 5%. Además, acotan que la mutación V600E y las restantes variantes se caracterizaron por afectar pacientes con características diferentes y con patrones distintos de AC. Se advirtió que la mutación V600E constituyó un factor pronóstico adverso en los pacientes con CPCNP con exéresis radical.

Las mutaciones del gen *BRAF* forman parte de una serie de alteraciones genómicas relevantes que comprometen a un subgrupo minoritario de individuos con CPCNP. Los expertos señalan que la presente casuística corresponde al estudio con mayor cantidad de participantes en relación con la detección de estas mutaciones en pacientes con CPCNP. Esta mayor proporción permitió la comparación estadística en función de parámetros clínicos y patológicos, lo que llevó a la identificación de una prevalencia significativamente más elevada de mutaciones V600E en mujeres, que resultó independiente del antecedente de tabaquismo. Por otra parte, se advirtió que las mutaciones diferentes de V600E sólo surgieron en sujetos fumadores y no se asociaron con otros parámetros clínicos y patológicos o con peor pronóstico. En ensayos previos, la escasa cantidad de participantes llevó a considerar ambos tipos de mutaciones en forma conjunta, lo cual desencadenó una interpretación dificultosa de los datos.

La presencia de la mutación V600E en el 9% de las mujeres con AC es un resultado destacado por los investigadores, dado que permitiría la selección de pacientes para el tratamiento con inhibidores específicos del gen *BRAF*. Esta asociación entre




Información adicional en www.sicisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

el sexo femenino y las mutaciones de este gen se ha descrito previamente en pacientes con cáncer colorrectal. Se postula que esta correlación podría atribuirse a factores hormonales o ambientales.

Por otra parte, en el presente análisis se confirmó la información descrita en estudios previos, según la cual las mutaciones de los genes *EGFR* y *KRAS* o *BRAF* y *KRAS* resultan mutuamente excluyentes.

Se hace hincapié en la asociación entre las mutaciones del gen *BRAF* y un peor pronóstico, tanto en modelos de análisis de regresión univariado como multivariado. Esta observación, en conjunto con la mayor prevalencia de histología micropapilar en sujetos V600E positivos, permite sospechar una correlación entre estas mutaciones y la mayor agresividad tumoral.

Los autores afirman que se han identificado ciertos parámetros clínicos y patológicos que podrían resultar potencialmente útiles para la selección de los pacientes con CPCNP portadores de mutaciones del gen *BRAF*. Del mismo modo, agregan que la mutación V600E parece asociarse con un peor pronóstico en estos individuos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resic.php/126003

11 - Identifican los Factores Predictivos de Recurrencia en Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas en Estadio Precoz, Sometidos a Resección Completa

Maeda R, Yoshida J, Nagai K y colaboradores

Chest 140(6):1494-1502, Dic 2011

La supervivencia estimada a los 5 años en los enfermos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) sometidos a cirugía es del 60% al 90% y del 30% al 70% en los tumores en estadio I y II, respectivamente. Además, un número considerable de pacientes fallece a causa de la enfermedad. Diversos estudios sugirieron que la quimioterapia adyuvante con cisplatino podría ser útil para los pacientes con tumores en estadio II o mayor; en cambio, el beneficio de dicha estrategia en los enfermos con lesiones en estadio I aún es tema de discusión. Recientemente, la *International Association for the Study of Lung Cancer* publicó la séptima edición de la *International Union Against Cancer* (IUAC) de la clasificación TNM para los tumores del pulmón y de la pleura, con la cual podría lograrse una mejor cuantificación del riesgo de recidiva en los enfermos con CPCNP, en estadio precoz, sometidos a cirugía y definir con mayor precisión qué pacientes podrían obtener más beneficios con la quimioterapia adyuvante.

En la presente investigación, los autores analizaron enfermos con CPCNP en estadio I y II extirpados por completo, según la séptima edición de la clasificación TNM, con la finalidad de identificar los factores predictivos de recurrencia. Los enfermos con mayor riesgo podrían ser candidatos a la quimioterapia adyuvante.

El estudio abarcó 1 967 sujetos japoneses con CPCNP en estadio I y II, sometidos a lobectomía o a resección más amplia y a extirpación sistemática de los ganglios linfáticos, entre 1992 y 2007.

El subtipo histológico se estableció con los criterios de la Organización Mundial de la Salud; además, los tumores se clasificaron en carcinomas bien diferenciados o escasamente y moderadamente diferenciados en función de la atipicidad

citológica y estructural. Los estadios se definieron con la séptima edición de la clasificación TNM de la IUAC.

Los pacientes fueron controlados cada 3 meses durante los primeros 2 años y, posteriormente, cada 6 meses con examen físico, radiografía de tórax y estudios de laboratorio, que incluyó los marcadores tumorales. En caso de que los enfermos presentaran manifestaciones compatibles con recurrencia tumoral, se realizaron evaluaciones adicionales que incluyeron tomografía computarizada de tórax y abdomen, resonancia magnética cerebral y centellografía ósea. Las recidivas se establecieron clínicamente y sobre la base de los resultados de imagen; en algunos enfermos se obtuvo la confirmación anatomopatológica.

Los pacientes se clasificaron en tres grupos según el estadio y la presencia de metástasis ganglionares: estadio I, enfermedad T1-T2aN0M0; estadio IIN0, enfermedad T2b-T3N0M0 sin metástasis ganglionares y estadio IIN1, enfermedad T1-2N1M0 y compromiso ganglionar. Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, el tabaquismo, los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario antes de la cirugía, el diámetro del tumor (3 cm o menos y más de 3 cm para las lesiones en estadio I y IIN1 y 5.5 cm o menos y más de 5.5 cm para las lesiones en estadio IIN0), el subtipo histológico (adenocarcinoma u otro), la diferenciación histológica, la presencia o ausencia de invasión vascular y de la pleura visceral, la presencia de distintos nódulos tumorales en el mismo lóbulo, el número de ganglios linfáticos con metástasis y el mayor nivel de compromiso ganglionar (del hilio, interlobular o periféricos).

El criterio principal de valoración fue el tiempo libre de recurrencias (TLR), estimado con curvas de Kaplan-Meier. Las diferencias en las variables se determinaron con pruebas de orden logarítmico. En los análisis de variables múltiples se aplicaron modelos de Cox.

Un total de 1 477 enfermos tenía tumores en estadio I y 490 en estadio II (247 lesiones T2b-T3N0M0 y 243 tumores T1-T2bN1M0). Los índices de supervivencia global en los enfermos con CPCNP en estadio I y II fueron del 82.8% y 52.7%, respectivamente, ($p < 0.001$). La SLR a los 5 años fue del 84%, 61% y 54% en los tumores en estadio I, IIN0 y IIN1, respectivamente ($p < 0.001$).

En los modelos de Cox de variables múltiples, la diferenciación histológica, la presencia de invasión vascular y el compromiso de la pleura visceral fueron factores predictivos independientes de recurrencia tumoral, en los CPCNP en estadio I.

Los índices de SLR en los tumores en estadio IIN0 y IIN1 fueron del 61.1% y 54.1%, respectivamente. El subtipo histológico (adenocarcinoma) y la presencia de invasión de la pleura visceral fueron factores predictivos de recidiva tumoral en ambos grupos.

En el análisis por subgrupos que consideró la combinación de los 3 factores predictivos independientes de riesgo (la diferenciación histológica, la presencia de invasión vascular y la invasión de la pleura visceral) en los tumores en estadio I se observaron índices de SLR a los 5 años del 96.7%, 89.5%, 73.5% y 62.5% para los enfermos con ningún factor de riesgo (estadio I-0), con un factor de riesgo (estadio I-1), con 2 factores de riesgo (estadio I-2) y con 3 factores de riesgo (estadio I-3), respectivamente. Las diferencias entre los grupos fueron significativas; en cambio no lo fueron entre los enfermos con tumores en estadio I-3 y II.

En los modelos que consideraron los 2 factores predictivos independientes de recurrencia tumoral (adenocarcinoma y presencia de invasión de la pleura visceral) en las lesiones en estadio IIN0, la SLR a los 5 años fue del 82.5%, 63.3% y 41.1% en los enfermos con ningún factor de riesgo (estadio IIN0-0), con un factor de riesgo (estadio IIN0-1) o

con 2 factores de riesgo (estadio IIN0-2), respectivamente, mientras que en las lesiones IIN1, los porcentajes fueron del 78.3%, 48.7% y 40.4%, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre los tumores en estadio IIN0-0 y en estadio I ni entre las lesiones en estadio IIN1-0 y en estadio I.

En diversos tumores, por ejemplo cáncer de mama y de colon, la quimioterapia adyuvante luego de la cirugía tiene el propósito de eliminar posibles metástasis ocultas y, así, mejorar la supervivencia. Igualmente, en los enfermos con CPCNP en estadio II a IIIA, la quimioterapia posquirúrgica a base de cisplatino representa actualmente la modalidad terapéutica estándar.

En cambio, a pesar de que la séptima edición de la clasificación TNM se publicó en 2009, por el momento no se definió con precisión el papel de la quimioterapia adyuvante en el CPCNP en estadios precoces. La identificación de los pacientes con más probabilidad de beneficiarse a partir de esta modalidad es de gran importancia, ya que ayudaría a evitar tratamientos tóxicos innecesarios.

Los resultados del presente estudio indicaron que, para los enfermos con CPCNP en estadio I, la diferenciación histológica, la invasión vascular y la invasión de la pleura visceral predicen la recurrencia tumoral. Los análisis que combinaron dichos factores de riesgo revelaron índices de SLR a los 5 años del 96.7%, 89.5%, 73.5% y 62.5% en los enfermos con ningún factor de riesgo o con 1, 2 y 3 de ellos, respectivamente. Más aún, la SLR fue semejante en estos últimos y en los pacientes con CPCNP en estadio II, de manera tal que los enfermos con los 3 factores de riesgo, indudablemente, deberían recibir quimioterapia posquirúrgica adyuvante.

Por el contrario, los sujetos con ningún factor de riesgo o con sólo uno de ellos tuvieron un pronóstico favorable, con índices de SLR más altos que los observados en todos los enfermos con tumores en estadio I. Por ende, en estos pacientes, la quimioterapia podría no ser necesaria. Para los pacientes con 2 factores de riesgo, la decisión es más difícil, ya que tienen un riesgo intermedio y por el momento no se estableció el beneficio de la quimioterapia.

Igualmente, la eficacia de la quimioterapia adyuvante en los enfermos con lesiones T3N0, según la sexta edición de la clasificación, sigue siendo tema de discusión. Un grupo sugirió un beneficio sobre la supervivencia en los pacientes con tumores de más de 4 cm, a pesar de no tener compromiso ganglionar.

En el presente estudio, el subtipo histológico (adenocarcinoma) y la invasión de la pleura visceral fueron los 2 factores independientemente asociados con la recurrencia en los enfermos con tumores en estadio II, sin metástasis ganglionares. La SLR de los enfermos con ningún factor de riesgo fue significativamente mayor respecto de la que se estimó en los individuos con 1 o 2 factores y no fue diferente a la correspondiente para todos los enfermos con tumores en estadio I. Tampoco se registraron diferencias en la SLR a los 5 años entre los enfermos con tumores en estadio II, sin metástasis ganglionares y 1 o 2 factores de riesgo y todos los pacientes con enfermedad en dicho estadio.

Por lo tanto, la quimioterapia adyuvante posquirúrgica podría no ser necesaria en los sujetos con enfermedad T3N0 sin factores adicionales de riesgo, en tanto que los pacientes con 1 o 2 factores de riesgo podrían beneficiarse a partir de esta estrategia.

Los tumores N1 son un grupo heterogéneo, con índices de supervivencia a los 5 años que varían entre un 30% y un 70%. A diferencia de trabajos previos, en el presente estudio no se encontraron asociaciones significativas entre la evolución y el número de ganglios afectados o su localización. La SLR a los 5 años en los enfermos con tumores N1 sin ningún factor

de riesgo fue del 78.3%, significativamente más alta que la correspondiente a los pacientes con 1 o 2 factores predictivos de recidiva.

La quimioterapia se asocia con múltiples efectos adversos y de allí la importancia de poder identificar de antemano aquellos enfermos en quienes ésta podría asociarse con beneficios particulares y evitar, así, tratamientos innecesarios.

En los enfermos con CPCNP precoz, diagnosticado con la séptima edición de la clasificación TNM, la identificación de los factores predictivos de recurrencia tumoral ayuda considerablemente a tomar decisiones para indicar o no la quimioterapia adyuvante posquirúrgica.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128075

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°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes esquemas de terapia adyuvante sería particularmente útil en los enfermos con cáncer gástrico que han sido sometidos a cirugía curativa con resección ganglionar D2?	A) La quimioterapia con capecitabina más cisplatino. B) La radioterapia. C) Depende del tipo de cirugía. D) Depende de la edad de los enfermos.
2	¿Cuál de estas mutaciones se asocia con la formación de moléculas de BRAF independientes de la acción reguladora de otras proteínas?	A) La mutación puntual V600E. B) La delección del brazo corto del cromosoma 5. C) La mutación puntual E500V. D) Todas se asocian con este proceso.
3	¿En cuál de estas circunstancias se propone la realización de gammagrafía ósea e imágenes abdominales en la estadificación prequirúrgica del cáncer de mama?	A) Si se planifica quimioterapia neoadyuvante. B) Antes de todas las cirugías. C) Sólo después de la mastectomía inicial. D) Todas son correctas.
4	¿En qué pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas se describe una mayor prevalencia de las mutaciones del gen EGFR?	A) En varones. B) En fumadores de larga data. C) En carcinomas escamosos. D) En adenocarcinomas.
5	¿Cuál es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer de vesícula biliar?	A) La quimioterapia. B) La radioterapia. C) La resección quirúrgica completa. D) La combinación de cirugía y radioterapia.
6	En el cáncer colorrectal, ¿con qué tratamientos se logra la mejor supervivencia?	A) Con radioterapia. B) Con quimioterapia sistémica solamente. C) Con quimioterapia sistémica y resección quirúrgica. D) Con quimioterapia sistémica y radioterapia.
7	¿Cuál de las siguientes situaciones constituye una contraindicación para el trasplante hepático en un paciente con carcinoma hepatocelular?	A) La presencia de invasión macrovascular. B) La presencia de invasión microvascular. C) La presencia de cirrosis. D) Todas son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La quimioterapia con capecitabina más cisplatino.	La quimioterapia con capecitabina más cisplatino se asocia con una reducción del índice de recurrencia.	A
2	La mutación puntual V600E.	Algunas formas mutantes de la BRAF, como aquellas con el alelo de las RAS, la fosforilación de la MEK en forma independiente de la acción de las RAS.	A
3	Si se planifica quimioterapia neoadyuvante.	Si se planea efectuar quimioterapia neoadyuvante se propone excluir la presencia de metástasis mediante métodos adicionales (radiología de tórax, ecografía o tomografía computarizada abdominal, gammagrafía ósea). Estos métodos también se recomiendan en mujeres con ganglios axilares positivos, tumores mayores de 5 cm o signos clínicos o bioquímicos de metástasis.	A
4	En adenocarcinomas.	Estas mutaciones clásicas de activación del EGFR (residuos 746 a 750 del exón 19, mutación puntual L858R en el exón 21) son más frecuentes en mujeres, en pacientes de origen asiático, en sujetos no fumadores y en individuos con adenocarcinomas.	D
5	La resección quirúrgica completa.	La resección quirúrgica completa es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer de vesícula biliar.	C
6	Con quimioterapia sistémica y resección quirúrgica.	En el cáncer colorrectal, la mejor supervivencia se logra con la combinación de quimioterapia sistémica y resección quirúrgica.	C
7	La presencia de invasión macrovascular.	La invasión macrovascular contraindica la realización de un trasplante hepático en un paciente con carcinoma hepatocelular. La mayoría de estas neoplasias se presenta en hígados cirróticos, y la invasión microvascular no puede detectarse fehacientemente antes del trasplante.	A