

Colección

# Trabajos Distinguidos

Serie **Oncología**

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

Volumen 21, Número 1, julio 2011

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

### Artículos originales

- A - Cánceres de Próstata y de Mama: Su Relación con el Consumo de Alcohol**  
Gerardo Castro, SIIC.....2

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

- 1 - Melanoma Ocular**  
Laver N, McLaughlin E, Duker J  
Archives of Pathology & Laboratory Medicine  
134(12):1778-1784, Dic 2010.....8
- 2 - El Cáncer de Próstata Alrededor del Mundo: Una Visión Global**  
Schröder F  
Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 28(6):663-667, Dic 2010.....9
- 3 - Aspiración Broncoscópica con Aguja en el Diagnóstico de las Linfadenopatías Mediastinales y en la Estadificación del Cáncer de Pulmón**  
Punamiya V, Mehta A, Chhajed P  
Journal of Cancer Research and Therapeutics 6(2):134-141, Abr 2010.....11
- 4 - La Timidilato Sintasa como un Determinante de la Sensibilidad al Pemetrexed en el Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas**  
Takezawa K, Okamoto W, Nakagawa K y col.  
British Journal of Cancer, Abr 2011.....13
- 5 - Riesgo de Cáncer Colorrectal y de Endometrio en Pacientes con Síndrome de Lynch Portadores de Deleciones en el Gen EPCAM: Estudio de Cohorte**  
Kempers M, Kuiper R, Ligtenberg M y col.  
Lancet Oncology 12(1):49-55, Ene 2011.....14
- 6 - Factores Pronósticos de la Supervivencia Libre de Progresión y de la Supervivencia General con la Terapia Dirigida con Sunitinib y con Citoquina como Tratamiento de Primera Línea en Pacientes con Carcinoma Metastásico de Células Renales**  
Patil S, Figlin R, Motzer R y col.  
Annals of Oncology 22(2):295-300, Feb 2011.....16
- 7 - La Disminución de los Síntomas Depresivos se Asocia con Mayor Supervivencia en las Pacientes con Cáncer de Mama Metastásico: Análisis Secundario**  
Giase-Davis J, Collie K, Spiegel D y col.  
Journal of Clinical Oncology 29(4):413-420, Feb 2011.....17
- 8 - La Búsqueda de una Mejor Terapia Sistémica contra el Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas: Opciones Actuales**  
Früh M  
Lung Cancer, 72(3):265-270, Jun 2011.....19

### Novedades seleccionadas

- 9 - Analizan la Eficacia y la Seguridad de la Terapia Sistémica Primaria con Trastuzumab sin Antraciclinas en Pacientes con Cáncer de Mama**  
Gulu S, Legard M, Coudet B y col.  
Annals of Oncology 22(2):321-328, Feb 2011.....22
- 10 - Describen el Perfil de Seguridad y el Uso de Recursos en Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Tratados con Pemetrexed**  
Novello S, Pimentel J, Paz-Ares L y col.  
Journal of Thoracic Oncology 5(9):1602-1608, Oct 2010.....23
- Más Novedades.....24-26  
Contacto Directo.....27  
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....28

### Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria	3, 10
Anatomía Patológica	A, 1-3, 5, 6, 9-12
Atención Primaria	A, 5, 10
Bioquímica	3-5, 8, 9, 12
Cardiología	9
Cirugía	3, 4, 8
Diagnóstico por Imágenes	3, 11, 12
Diagnóstico por Laboratorio	3, 5, 9, 12
Endocrinología y Metabolismo	7
Epidemiología	1-3, 5, 7, 9, 11, 12
Farmacología	4, 6, 8, 9, 12
Gastroenterología	5
Genética Humana	5, 9
Geriatría	5, 7, 9-11
Gerontopsiquiatría	7, 11
Hematología	3, 10
Infectología	3
Inmunología	3, 7
Medicina Familiar	5
Medicina Farmacéutica	9
Medicina Interna	A, 3, 6, 10
Medicina Nuclear	11, 12
Nefrología y Medio Interno	5
Neumonología	3, 4, 8, 10-12
Neurocirugía	12
Neurología	7, 11, 12
Nutrición	A
Obstetricia y Ginecología	A, 5, 7, 9
Oftalmología	1
Reumatología	3
Salud Mental	7, 11
Salud Pública	5
Toxicología	A
Urología	2, 6



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

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

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

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

**SIIC Chile:** Oficinas Científicas Santiago,  
Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre Mariano  
N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)

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

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

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

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

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

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

  
Información adicional en  
[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)

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

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

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

Director Científico  
**Daniel Lewi**

### Comité de Expertos en Oncología

(en actualización)

Ana María Alvarez, Francisco Archá Romero, Arturo Arrighi, Arturo Beltrán Ortega, Edgardo Bernardello, Dante Calandra, Jesús Cárdenas Sánchez, Federico S. Coppola, Hernán Cortés Funes, H. Pablo Curutchet, Gustavo de Simone, René Del Castillo, Jaime de la Garza, Alba de la Torre, Carlos Garbino, Javier García Conde, Jorge Gorí, Eduardo Luis Huertas, Bernardo A. Leone, Rogerio C. Lilienbaum, Leonardo McLean, Raul Marchiavelli, Elizabeth Mickiewicz, José Mordoh, Adolfo Horacio Mosto, Jorge Novelli, Luis Orlandi Jorquera, Santiago Pavlovsky, Roberto N. Pradier, Miguel Prats Esteve, Luisa Rafailovici, Gonzalo Rubio, Berta Roth, Joao Sampaio Goesps, Julio C. Sánchez Avalos, Carlos Sánchez Basurto, Prof. Gilberto Schwartzman, Juan M. San Román Terán, Jorge S. Souen, Lino Torre Eleizegui, Daniel Torchinsky, Carlos Vallejos Sologuren, Umberto Veronesi.

### Fuentes Científicas

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

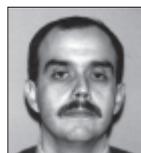
## Artículos distinguidos

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

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

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

### A - Cánceres de Próstata y de Mama: Su Relación con el Consumo de Alcohol



Gerardo Castro, Columnista Experto

**Función que desempeña:** Presidente de la Comisión Directiva. Toxicología. Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX, CITEDEF-CONICET), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.



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

#### Abstract

*In addition to smoking and diet, alcohol intake is one of the most important risk factors for human cancers. Body areas associated with this risk include the upper aero-digestive tract, liver, colon, and rectum, and with a lesser degree of certainty, the stomach, prostate, and lungs. Here we discuss the mechanism by which alcohol consumption advances cancer induction at the initiation and promotion stages of breast and prostate cancers. Special emphasis is placed on the need for ethanol biotransformation into mutagenic/carcinogenic acetaldehyde, and the stimulation of a free radical generation process of the alcohol itself and the production of some reactive oxygen species. In recent studies in our laboratory we have found new metabolic pathways for the in situ production of reactive metabolites of ethanol in the prostate and breasts of rats and the occurrence of associated cellular damage. We were able to visualize the stimulatory effect of alcohol consumption on the activation of other environmental carcinogens, its ability to hinder the repair process of damaged DNA, its effects on the immune system and on the progression of the carcinogenic process. We also suggest some preventive measures that could be applied apart from avoiding the consumption of alcoholic beverages, which contain protective substances that are components of the usual daily diet.*

#### Resumen

Además del hábito de fumar y de la alimentación, el consumo de alcohol es uno de los factores de riesgo más importantes para los cánceres humanos. Las localizaciones del organismo asociadas con este riesgo incluyen el tracto aerodigestivo superior, hígado, mama, colon, recto y, con algún grado de incertidumbre, estómago, próstata y pulmón. Aquí analizamos el mecanismo por el cual el consumo de alcohol promueve la inducción de cáncer en las etapas del proceso de iniciación y promoción de los cánceres de mama y de próstata. Se hace énfasis especialmente en la necesidad de una biotransformación del etanol al mutágeno/carcinógeno acetaldehído y de la estimulación de un proceso de generación de radicales libres del propio alcohol y de especies reactivas de oxígeno. En recientes estudios en nuestro laboratorio encontramos nuevas vías metabólicas para la generación *in situ* de metabolitos reactivos del etanol, en mama y próstata de rata y la aparición de un daño celular asociado. Visualizamos el efecto estimulador del consumo de alcohol sobre la activación de otros carcinógenos ambientales, su capacidad para inhibir procesos de reparación de daños en el ADN, sobre el sistema inmunitario y en la progresión del proceso carcinogénico. Señalamos posibilidades preventivas que surgen más allá de evitar el consumo de bebidas alcohólicas, que involucran sustancias protectoras componentes de la dieta.

#### Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en nuestro país y en gran parte del mundo. Entre un 80% y un 90% de los cánceres humanos tienen su origen en factores ambientales. Entendemos por medio ambiente humano todo aquello que hace y constituye el ámbito en el cual el hombre desarrolla su actividad. Los hábitos son a su vez el factor más importante del medio ambiente humano que incide en la generación de cáncer (los alimentos, los hábitos de fumar y de consumir

bebidas alcohólicas y, lo más importante, las interacciones sinérgicas entre estos factores).

El consumo de bebidas alcohólicas ha sido parte de la cultura humana por siglos. Además del etanol y el agua, las bebidas alcohólicas pueden también contener una variedad de otros compuestos derivados de la fermentación, la contaminación y del uso de aditivos o sabores. Los productos laterales normales de la fermentación, al contrario que el etanol, son considerados generalmente seguros, pero las bebidas alcohólicas pueden contener contaminantes que han sido evaluados como carcinogénicos por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (por ejemplo, N-nitrosaminas y aflatoxinas). Sin embargo, los contaminantes usualmente están en bajas concentraciones y, en las últimas décadas, se han reducido aun más, por lo

**Participó en la investigación:** José Castro, Asociación Toxicológica Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

**Patrocinio:** Las investigaciones de nuestro laboratorio mencionadas en este trabajo han contado con el financiamiento de CONICET, de ANPCyT y de la Universidad Nacional de General San Martín.

menos en los países desarrollados.<sup>1</sup> El efecto de las bebidas alcohólicas sobre el riesgo humano de cáncer fue revisado por última vez en las series de monografías de la IARC, en 1988.<sup>2</sup> En ese momento se concluyó que había evidencia suficiente de carcinogenicidad para los cánceres de cavidad oral, faringe, laringe, esófago e hígado. A partir de allí, varios cientos de estudios epidemiológicos se expidieron acerca de la relación entre el consumo de bebidas alcohólicas y el riesgo de cáncer en distintas localizaciones. La información publicada para 27 sitios de cáncer fue revisada por el Grupo de Trabajo reunido en 2007 y esta revisión ha dado origen a un nuevo documento, en etapa de preparación.

Los dos tejidos blanco que son más proclives a los tumores malignos, mama y próstata, son glándulas exocrinas. Estas consisten en conductos cubiertos por células epiteliales luminales, que secretan sustancias dentro de la luz de la glándula para ser dispersadas fuera del cuerpo; componentes del fluido seminal en el caso de la próstata, leche en el caso de la mama. La capa luminal celular está rodeada por una segunda capa de células epiteliales, conocidas como células mioepiteliales o epitelio basal, que están en contacto con la membrana basal. Los conductos están entonces rodeados por una mezcla de células de estroma (principalmente células de músculo liso en la próstata), vasos sanguíneos, células neuroendocrinas y, en la mama, tejido adiposo. La glándula –prostática o mamaria– consiste en tales conductos, que forman una red de ramificaciones que finalmente se unen para abandonar el cuerpo a través de la uretra o del pezón, respectivamente. Casi el 90% de los cánceres de mama y de próstata son adenocarcinomas que surgen en las células epiteliales luminales,<sup>3</sup> y el examen histológico revela que la capa basal de células epiteliales se encuentra ausente en la mayoría de los tumores.

Las glándulas mamaria y prostática rudimentarias se forman en respuesta a hormonas durante el desarrollo fetal y permanecen sin cambios hasta el estímulo hormonal de la pubertad, cuando experimentan nuevamente división celular y crecen hasta su tamaño maduro. En el caso de la próstata, aunque se mantengan los altos niveles de testosterona, la próstata deja de crecer y en vez de eso requiere andrógenos para diferenciarse y comenzar su función secretoria. La mama, sin embargo, experimenta crecimiento e involución subsiguiente en cada ciclo menstrual, en respuesta a los niveles fluctuantes de estradiol y progesterona. Son las células epiteliales luminales las que se dividen en respuesta a las hormonas esteroides pero este crecimiento no es probablemente una respuesta directa. Durante el crecimiento de la próstata, las células epiteliales no expresan la proteína receptora de andrógenos. Lo hacen las células del estroma, y es probable que respondan a la indicación del andrógeno de secretar factores paracrinos causando proliferación de las células epiteliales.<sup>4</sup> En la próstata madura, las células epiteliales por sí mismas expresan el receptor de andrógenos, el cual se cree que media la respuesta secretoria. En la mama, sólo el 15-25% de las células epiteliales expresan el receptor de estrógenos pero esta fracción en gran parte no se divide y son las células receptoras de estrógenos negativas circundantes las que se dividen en respuesta a los estrógenos. De nuevo, se cree que esto es debido a factores paracrinos secretados por las células receptoras de estrógenos positivas. Los candidatos a ser responsables de los factores paracrinos incluyen miembros de la familia de factores de crecimiento de los fibroblastos. Sin embargo, tanto en mama como en próstata, cuando tiene lugar un crecimiento maligno en

células epiteliales positivas para el receptor, esto parece estar regulado directamente por la hormona esteroide y así los patrones de crecimiento receptivo a las hormonas son diferentes de aquellos vistos en el tejido normal.

En las mujeres hay más información en cuanto al papel que juegan los estrógenos como carcinógenos, no sólo porque ellas experimentan variaciones naturales en los niveles hormonales durante la menstruación sino porque es más probable que reciban hormonas exógenas. Los factores de riesgo más conocidos para el cáncer de mama, aparte de los factores genéticos, incluyen la menarca a edad temprana, la menopausia tardía y un primer embarazo tardío. Todos poseen el efecto de exponer el cuerpo a ciclos menstruales más ininterrumpidos, y así la influencia de los estrógenos. El embarazo, durante el cual los niveles de progesterona aumentan, es protector frente al cáncer de mama en seres humanos. Se demostró que el uso de anticonceptivos orales que contienen altas dosis de estrógenos aumenta ligeramente el riesgo de cáncer de mama y de útero, mientras que aquellos que contienen progesterona sola o muy bajas dosis de estrógenos no tienen ese efecto (y pueden incluso disminuir el riesgo de cáncer de mama, ovario y útero). En estas preparaciones, se cree que la progesterona es antiestrogénica y protectora contra el cáncer de mama y de útero. Por esta razón, las progestinas están ahora incluidas en los tratamientos de terapia de reemplazo hormonal para mujeres posmenopáusicas.<sup>3</sup>

Los factores dietarios también son una cuestión cuando se está estudiando la epidemiología de los cánceres hormonodependientes. Tanto el cáncer de mama como el de próstata presentan su incidencia más alta en Occidente, y son menos comunes en los países asiáticos como China y Japón. Sin embargo, cuando su incidencia se mide en inmigrantes de países de Oriente a, por ejemplo, los Estados Unidos, se la encuentra más cercana a los niveles de incidencia occidentales. Se cree que esto se debe, por lo menos en parte, a la adopción de una dieta más occidental, más alta en grasas insaturadas (carne y productos lácteos). Ya que las hormonas esteroides son derivadas del colesterol y que los estrógenos se sintetizan en las células grasas, esto podría alterar el entorno hormonal y promover el cáncer. Un nexo más directo puede ser la reducción relativa en la dieta de sustancias derivadas de la soja, la cual es un componente principal en la dieta oriental. Los fitoestrógenos derivados de la soja pueden ser protectores contra el cáncer de mama y de próstata.

Los efectos carcinogénicos de los estrógenos pueden transcurrir por mecanismos no mediados por receptores. Tanto los estrógenos esteroides como los estrógenos farmacológicos no esteroides como el dietilestilbestrol pueden ser convertidos en catecolestrógenos, sustancias potencialmente mutagénicas debido a su capacidad para promover la formación de aductos de ADN y también la generación de radicales libres durante su biotransformación.<sup>5</sup> Dichos efectos globales pueden causar potencialmente tumores en cualquier tejido, pero los niveles más altos de enzimas metabolizadoras de estrógenos en mama y útero deberían explicar las tasas de malignidad más altas en estos tejidos.

#### **Consumo de alcohol, dieta y cáncer de próstata**

El cáncer de próstata es el noveno en importancia en el mundo y el primero en incidencia entre los varones en muchos países de Occidente.<sup>6</sup> Los factores de riesgo

analizados ponen de manifiesto la posible correlación con la dieta. Los estudios epidemiológicos que intentaron relacionar este cáncer con el consumo elevado de bebidas alcohólicas han proporcionado resultados positivos o conflictivos.<sup>7-13</sup> Además, algunos estudios epidemiológicos sugieren que el alcoholismo grave podría incrementar significativamente la incidencia de cáncer de próstata.<sup>12</sup>

Recientemente, la evidencia epidemiológica sobre alguna correlación entre el hábito de beber y un riesgo mayor para este tipo de cáncer ha ido en aumento. Se identificaron varios factores de riesgo potenciales pero aun así su etiología permanece desconocida en gran medida.<sup>14</sup> Una evidencia considerable sugiere que tanto factores ambientales como genéticos juegan un papel relevante en el origen y evolución del cáncer de próstata. En tal sentido, varios autores señalan la importancia de la convergencia entre susceptibilidad genética, predisposición a las infecciones y mecanismos de defensa celular deficientes contra el estrés oxidativo.<sup>14-16</sup>

El consumo excesivo de alcohol tiene efectos graves sobre la función reproductiva masculina. Existe una importante cantidad de estudios epidemiológicos que demuestran que ese consumo está asociado con una producción significativamente disminuida de testosterona y atrofia testicular.<sup>17,18</sup> Resultados equivalentes se han obtenido en animales de laboratorio y en ellos pudo verificarse que una parte importante de esos efectos deriva de acciones directas del etanol sobre los testículos, que conducen a reducir la producción de la hormona.<sup>19,20</sup> Otro efecto importante del consumo excesivo de alcohol sobre la función reproductiva masculina concierne al daño que produce sobre la función de la próstata. En este caso es muy poco lo que se conoce sobre el mecanismo por el cual el alcohol produce los efectos dañinos sobre las células epiteliales de la próstata humana y de animales de laboratorio.<sup>21</sup> Esos efectos se vinculan de algún modo con la incidencia de la hiperplasia prostática benigna (HPB) y su tratamiento, y también con la promoción del cáncer de próstata, en el caso de los alcohólicos graves.<sup>21</sup> En efecto, varias revisiones sobre el tema de la HPB muestran que el consumo de alcohol se relacionaba de manera inversa con la incidencia total de HPB.<sup>22,23</sup> En el caso de la HPB el alcohol actuaría produciendo muerte celular en las células epiteliales de la próstata y esto explicaría el efecto terapéutico que se logra cuando se lo administra transuretralmente a pacientes con HPB.<sup>24</sup> La relación potencial entre el consumo de alcohol y la promoción del cáncer de próstata es mucho más compleja y dependiente fundamentalmente de la cantidad de etanol que se ingiere. Esto ha llevado a conflictos de opinión que varían entre quienes consideran que el consumo de alcohol no conduce a cáncer y quienes sí encuentran una correlación positiva en los alcohólicos graves o en determinadas poblaciones.<sup>13,21</sup> Es importante tener en cuenta en este contexto que la factibilidad para una relación causal en la carcinogénesis química depende habitualmente tanto de factores genéticos como de otros ambientales de exposición al carcinógeno. La probabilidad depende de que exista una razón mecanicista plausible que la avale.<sup>9</sup> En el caso del alcohol considerado como un carcinógeno esa posibilidad proviene de verificar si en la próstata se producen interacciones entre el etanol y componentes celulares críticos del tejido prostático, de forma equivalente a lo que se considera en la génesis de los cánceres que el alcohol promueve en otros órganos. Los procesos involucrados incluyen la metabolización a acetaldehído y a radicales libres, la promoción de estrés

oxidativo, las interacciones con componentes celulares relevantes como proteínas, ADN, lípidos y otros.<sup>14-16,21,25</sup>

Estos criterios probaron ser acertados para la comprensión de los mecanismos de la acción carcinogénica del alcohol en el hígado,<sup>25-27</sup> el tracto aerodigestivo superior<sup>6</sup> y la mama.<sup>28</sup> En estos casos fue crítico conocer la capacidad *in situ* para generar metabolitos como el acetaldehído, un mutágeno considerado responsable en gran parte del proceso de iniciación de la carcinogénesis, y también la producción local de radicales libres y de estrés oxidativo, como un factor de peso en la promoción tumoral de las células iniciadas. Los factores hormonales que actúan sobre el tejido en cuestión también tienen una participación relevante (p. ej. estrógenos, en el caso de mama) en la tumorigénesis.<sup>29,30</sup>

En el caso concreto de la próstata, nuestro laboratorio generó recientemente información básica que sugiere que la relación entre el consumo excesivo de alcohol y el cáncer de próstata es factible. Los resultados obtenidos incluyen el hallazgo de que el etanol puede metabolizarse en el tejido prostático ventral de rata, tanto en la fracción citosólica como en el retículo endoplasmático, generando acetaldehído y radicales libre 1-hidroxietilo.<sup>31,32</sup> Posteriormente pudimos demostrar que el acetaldehído puede acumularse en el tejido prostático,<sup>33</sup> y que también a nivel del citosol puede generar radicales acetilo.<sup>34</sup> La acumulación de acetaldehído se debe en gran parte a los bajos niveles tisulares de la enzima aldehído deshidrogenasa (AldDh). La generación de acetaldehído y también de los radicales libres acetilo se debe en parte a la presencia en la próstata ventral de la enzima xantino oxidorreductasa y de una actividad enzimática microsomal dependiente de NADPH. Por otra parte, la actividad alcohol deshidrogenasa es muy pequeña.<sup>33</sup> Encontramos que existe una actividad CYP2E1 inducible por el consumo repetido de alcohol, cuya presencia puede ser relevante para comprender no sólo la generación de acetaldehído sino también la promoción de estrés oxidativo en tales circunstancias.<sup>33</sup>

No obstante, la presencia del CYP2E1 puede ser relevante para comprender otras razones que ayudan a explicar las dificultades con que se encuentra la epidemiología para establecer un vínculo entre el consumo excesivo de alcohol y el cáncer de próstata. En efecto, la presencia de CYP2E1 en la próstata y el hecho de que su actividad pueda incrementarse debido al consumo repetido de alcohol, volvería a este tejido más susceptible a la acción de otros carcinógenos que requieren de este citocromo para metabolizarse a la forma carcinogénica. Un gran número de procarcinógenos utiliza al CYP2E1 para producir daño sobre el ADN.<sup>35,36</sup> Otros citocromos pueden ser inducidos (como el CYP3A, que es inducible por el alcohol, aunque menos intensamente que el 2E1), y participar en la transformación oxidativa del etanol. Estos CYP han sido detectados en la próstata humana y estarían vinculados con los cánceres de próstata humanos de origen desconocido.<sup>37-40</sup>

En coherencia con estas opiniones se ubica nuestra hipótesis de trabajo sobre la relevancia del metabolismo *in situ* produciendo metabolitos con capacidad mutagénica o que depriman las defensas celulares (lo cual aumenta la susceptibilidad del tejido prostático hacia el estrés oxidativo).

Está bien establecido que el etanol induce daño celular, toxicidad y efectos carcinogénicos en el hígado y en otros órganos, y que esto está relacionado con la biotransformación del alcohol a metabolitos reactivos tales como el acetaldehído y los radicales libres 1-hidroxietilo e

hidroxilo, entre otros.<sup>25-27</sup> Estas moléculas reactivas causarían sus efectos dañinos luego de unirse covalentemente a moléculas blanco críticas para la célula, tales como proteínas o lípidos o ácidos nucleicos, y por promoción de alteraciones inducidas por estrés oxidativo, incluyendo peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas y de ácidos nucleicos.

Varias sustancias naturales derivadas de los alimentos han merecido la atención de la ciencia con el objetivo de identificar potenciales terapias preventivas del cáncer de próstata. La vitamina E, el selenio, la vitamina D, los polifenoles del té verde y de la soja, y el licopeno han sido examinados en estudios en seres humanos.<sup>41</sup> En otro estudio se observó que el consumo de vino tinto (con alto contenido de resveratrol) no influía sobre el riesgo de cáncer de próstata en la población estudiada, que era de bebedores moderados de alcohol.<sup>42</sup> En el caso de la vitamina E y el selenio se concluyó que el suplemento dietario no ejercía un efecto benéfico sobre el riesgo de este cáncer. Algunos sostienen que sólo sería importante en el caso de aplicarse sobre una población que presentara una deficiencia en alguno de estos micronutrientes<sup>43</sup> y que esto explicaría la aparente contradicción con estudios anteriores, que sí demostraban un efecto protector. Otros factores de confusión a la hora de comparar estudios pueden ser las diferentes dosis ensayadas, en distintas formulaciones, a diferentes edades, o sobre distintos períodos de tiempo. Desafortunadamente, la mayor parte de la literatura acerca de la influencia de estos compuestos sobre el cáncer de próstata es epidemiológica y retrospectiva. Esto hace que la escasez de estudios con control de casos haga difícil desde la clínica hacer recomendaciones sobre suplemento con estas sustancias, particularmente cuando muchos de estos compuestos no presentan evidencia de toxicidad y se encuentran naturalmente en los alimentos. Independientemente de estos problemas, el potencial de beneficio de estos compuestos naturales está mereciendo un intenso esfuerzo de investigación y permitirá anticipar el diseño más orientado de estudios futuros de ensayos clínicos, incluso evaluando combinaciones de algunas de estas sustancias. Mientras que los resultados de este tipo de investigaciones clínicas son conflictivos, quizá lo más importante es que han movido el interés de la investigación experimental para focalizar sobre la quimiopreención del cáncer de próstata más allá de aquellos nutrientes con un efecto benéfico general, como los antioxidantes. El punto central es que la etiología del cáncer de próstata permanece al día de hoy desconocida en gran parte.<sup>44</sup> Los ensayos exitosos que emplearon finasteride reduciendo el riesgo deben ser profundizados para pesar la relevancia de este factor promotor (el hormonal) sobre la aparición del cáncer. En este sentido también es muy relevante la información sobre que los niveles elevados del factor de crecimiento dependiente de insulina (IGF-I) están asociados con un riesgo aumentado de cáncer de próstata. Se sabe que la dieta influye sobre el metabolismo de este factor, y que entonces una alimentación que tendiera a reducir la exposición de la próstata a dicho factor, debería ser beneficiosa.

Consideramos que la comprensión a nivel mecanicista de la acción de los tóxicos sobre el tejido prostático es importante para poder corregir conductas dietarias perjudiciales. El caso del alcohol actuando en esta localización del organismo es un buen ejemplo de estudio, tanto por sí mismo como elemento relevante de la dieta como por su efecto modulador de la toxicidad de otras sustancias.

Nuestra hipótesis se basa en la necesidad de considerar en los estudios epidemiológicos, el aporte de factores cooperativos o sinérgicos o de circunstancias simultáneas, todos capaces de modular la respuesta de la próstata al alcohol. La dieta probablemente sea uno de estos factores, por ejemplo, el consumo alto de alimentos ricos en purinas. Se sabe que el consumo de carne es un factor relevante en la promoción de cáncer de próstata. Otro podría ser el consumo de cafeína o de bebidas ricas en metilxantinas junto con el alcohol. El estado nutricional general del individuo también debe jugar un papel en este problema.<sup>45</sup> Esto sería particularmente importante en el caso de los alcohólicos, donde gran parte de las calorías se obtienen del mismo etanol. Además, es sabido que los alcohólicos tienen en general dietas pobres en frutas y vegetales, que son la fuente mayor de antioxidantes y otros compuestos protectores. En este aspecto, es importante mencionar que recientemente hemos observado que el alcohol deprime las defensas antioxidantes en el tejido prostático de la rata. Otro punto de relevancia potencial para interpretar la respuesta de la próstata al consumo de alcohol podría relacionarse con nuestras observaciones de que las próstatas de animales expuestos en forma repetitiva (por 28 días) al alcohol exhibieron un número aumentado de figuras apoptóticas en sus células epiteliales. La activación de procesos apoptóticos podría iniciarse luego de un daño importante por un agente exógeno o por cambios en los niveles de una serie de señales endógenas (p. ej. hormonas o factores de crecimiento/supervivencia). En el caso del alcohol, ambos factores podrían estar involucrados. Ya hemos visto que los metabolitos tóxicos se pueden formar *in situ*. Otra razón puede derivar del bien conocido efecto depresor del alcohol sobre los niveles de testosterona. Se sabe también que la cesación de la acción androgénica desencadena los mecanismos de la muerte celular programada, en las células epiteliales normales y cancerosas dependientes de andrógenos. Tanto la testosterona como la dihidrotestosterona son potentes agentes en su capacidad para prevenir la muerte celular apoptótica luego de la castración. En relación con lo anterior, un punto importante a considerar deriva del hecho de que muchos sujetos que son parte de los estudios epidemiológicos pueden haber recibido inhibidores de la 5-alfa-reductasa, como por ejemplo el finasteride.<sup>13</sup> Estas sustancias inhiben en la próstata la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, pero en la rata causan involución de la glándula con mínima evidencia de muerte celular. Resumiendo, consideramos que es necesario profundizar en el estudio de los mecanismos del daño sobre la próstata provocado por el alcohol. Más importante aun, los estudios epidemiológicos futuros deberían considerar otros factores de naturaleza dietaria, hormonal o farmacológica, de modo de generar conclusiones más precisas.

### **Cáncer de mama y consumo de alcohol. Papel de la biotransformación *in situ***

El cáncer de mama es uno de los que más vidas cobra y el primero en hacerlo en la mujer. El hecho que el consumo de alcohol esté vinculado con este tipo de cáncer, tanto en su promoción como en el riesgo que genera, es algo importante y que merece atención. Esta circunstancia adquiere un significado especial si se considera que el efecto promotor del etanol no requiere el consumo de cantidades importantes de bebidas alcohólicas, cuyo consumo ha aumentado en la mujer, en Argentina y en el mundo. La asociación del

consumo de alcohol con el hábito de fumar y una alimentación rica en grasas y proteínas animales es particularmente perjudicial al respecto.

Más de cien estudios epidemiológicos realizados en todas las regiones del mundo evaluaron la asociación entre el consumo de bebidas alcohólicas y el cáncer de mama femenino, y encontraron consistentemente un riesgo incrementado con el aumento de la ingesta. Un análisis combinado de la mayoría de los datos disponibles de todo el mundo en 2002, el cual incluyó más de 58 000 mujeres con cáncer de mama, encontró un aumento lineal del riesgo con el aumento del consumo de bebidas alcohólicas. En comparación con los no bebedores, el consumo regular de aproximadamente 50 gramos de alcohol por día está asociado con un riesgo relativo de cáncer de mama de 1.5 y, para el consumo regular de 18 gramos de alcohol por día, el riesgo relativo está aumentado significativamente a 1.13. Patrones similares de asociación fueron ampliamente observados con diferentes tipos de bebidas alcohólicas.<sup>46</sup>

Un aspecto de particular preocupación es la promoción de cáncer de mama y su relación con el consumo de alcohol, ya que por estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, alrededor del 3% de los cánceres de mama en el mundo pudieron atribuirse al consumo de alcohol en 1990.<sup>47</sup> Posteriormente, un análisis combinado de datos provenientes de 53 estudios de todo el mundo mostró claramente una relación dosis-respuesta entre el consumo de alcohol y el incremento de riesgo de cáncer de mama.<sup>46</sup> Estudios epidemiológicos más recientes realizados con 1 280 296 mujeres de edad intermedia en el Reino Unido informaron que aun consumos promedio de unos 10 gramos de etanol (un vaso aproximadamente) por día mostraban un incremento del riesgo de cáncer de mama del 12%.<sup>48</sup> Toda esta investigación muestra la necesidad de insistir en la reducción o eventualmente la abstinencia en el consumo de alcohol en la mujer, ya que justamente la ingesta de las bebidas alcohólicas es uno de los pocos factores de riesgo modulables para este cáncer. También indica la necesidad de entender los mecanismos biológicos y moleculares de la susceptibilidad tan notoria del tejido mamario hacia la exposición al alcohol.

El riesgo de cáncer de mama es afectado por una variedad de factores hormonales y reproductivos y el efecto del consumo de bebidas alcohólicas sobre el riesgo de cáncer de mama no varía significativamente por patrones de amamantamiento, estado menopáusico, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal o el tener parientes en primer grado con historia de cáncer de mama. Son inciertos los efectos de la duración o el cese del consumo de bebidas alcohólicas sobre el riesgo de cáncer de mama.

En el caso del tejido mamario, los estudios disponibles muestran que el etanol puede aumentar el riesgo de cáncer de mama en la mujer, en parte a través de un efecto sobre los niveles de estrógeno.<sup>49</sup> Sin embargo, numerosos investigadores consideran que muchos de los efectos del etanol mediados por hormonas sobre las células epiteliales del tejido mamario serían con un papel promotor en la carcinogénesis, esencialmente al estimular la división mitótica de células ya iniciadas.<sup>30,50-55</sup> Pero otros factores que tienen un papel preponderante como promotores en la acción del alcohol como carcinógeno y citotóxico en otros tejidos, por ejemplo el estrés oxidativo en el hígado,<sup>26,56</sup> también podrían estar involucrados en el caso del tejido mamario. Como

mencionamos más arriba, en el caso del efecto promotor del cáncer que ejerce el alcohol en otras localizaciones (por ejemplo en hígado, cavidad oral, esófago, laringe, colon o recto) se cree que actuaría a través de su biotransformación *in situ* a acetaldehído y vía la generación de radicales libres hidroxilo y 1-hidroxietilo, con el resultante estrés oxidativo, de conocida capacidad promotora del cáncer.

En los estudios realizados en tejido mamario, los resultados que obtuvimos fueron de particular interés, puesto que en este caso está demostrado que la capacidad del alcohol para promover un aumento en la incidencia de cáncer es importante aun para consumos relativamente bajos de bebidas alcohólicas. Pudimos establecer que la actividad xantino oxidoreductasa, presente en el citoplasma (en presencia de distintas purinas provenientes de la dieta), es capaz de activar el alcohol a metabolitos reactivos vinculables con la carcinogénesis; y el tejido mamario es la fuente más importante de esta actividad enzimática.<sup>57</sup> La administración repetida de alcohol en los animales incrementa la formación de acetaldehído mediada por la xantino oxidoreductasa.<sup>28</sup> Otra consecuencia de la inducción de la actividad de esta enzima por parte del alcohol podría derivar de la activación de otros compuestos procarcinogénicos de relevancia ambiental. Recientemente comunicamos resultados sobre la activación metabólica en el tejido mamario de rata de nitroheterociclos por reducción del grupo nitro y la producción de especies reactivas de oxígeno.<sup>58</sup>

En la fracción microsomal existe una importante actividad metabólica, aunque no parece estar relacionada con el P450 como en otros órganos, pero que es inducible por la exposición repetida al etanol.<sup>28,59</sup>

Recientemente encontramos que la administración repetida de alcohol puede inducir en los animales una disminución significativa en la batería de defensa antioxidante disponible en el tejido mamario, como el contenido de glutatión y de vitamina E, y una disminución en las actividades de glutatión reductasa y glutatión transferasa.<sup>60</sup> Los resultados muestran que mientras que la acumulación del acetaldehído en el tejido mamario puede ser un evento crítico que resulte de un aumento de la producción *in situ* inducido por el propio alcohol más el aporte de otros sitios vía la circulación,<sup>61</sup> otros factores como la limitada capacidad para degradarlo también podrían ser relevantes.

Las plantas consumidas por el hombre contienen miles de compuestos fenólicos.<sup>62</sup> Los efectos de los polifenoles dietarios son de gran interés en la actualidad debido a sus actividades antioxidantes y posiblemente anticarcinogénicas.<sup>63-65</sup> Un error común es suponer que los polifenoles dietarios son anticarcinogénicos sólo porque son antioxidantes, pero no hay una evidencia clara de que esto sea cierto. Los polifenoles pueden inhibir la carcinogénesis afectando los mecanismos moleculares en la iniciación, en la promoción y en la progresión del proceso. Por ejemplo, las isoflavonas y los lignanos pueden influir en la formación de tumores al afectar actividades relacionadas con los estrógenos. Los estudios epidemiológicos concernientes al consumo de polifenoles y el riesgo de cáncer sugieren que existen efectos protectores, pero hace falta más esfuerzo para llegar a conclusiones más claras.

En nuestro laboratorio estamos estudiando la capacidad de una serie de compuestos naturales para modular el metabolismo del etanol *in situ* en el tejido mamario, con el propósito de plantear estrategias de prevención que, a través

de la dieta, contribuyan a disminuir el riesgo de cáncer mamario.<sup>66-68</sup> El objetivo principal de este proyecto es estudiar el potencial de distintos componentes dietarios para modular la biotransformación del etanol en el tejido mamario, a acetaldehído, y a radicales libres hidroxilo y 1-hidroxietilo y el subsecuente daño que se promueve, en los casos de consumo de alcohol ligado a cáncer de mama. Esto permitiría orientar una estrategia preventiva, sobre bases racionales, frente a los daños que producen sus metabolitos tóxicos, producidos *in situ* o provenientes de otros sitios de biotransformación en el organismo (caso del acetaldehído).

### Conclusiones

El hecho de que el consumo de grandes cantidades de alcohol esté vinculado con este tipo de cáncer, tanto en su promoción como en el riesgo que genera, es algo importante y que merece atención. Esta circunstancia adquiere un significado especial si se tiene en cuenta que el consumo de bebidas alcohólicas ha aumentado mucho (p. ej. cerveza, bebidas blancas), en la Argentina y en el mundo. La asociación entre el consumo de alcohol con el hábito de

fumar y la alimentación rica en grasas y proteínas animales es particularmente perjudicial al respecto. La investigación experimental debe tener como objetivo analizar las razones mecanicistas por las cuales estas potenciaciones podrían ocurrir y cómo es factible disminuir los riesgos por educación y prevención.

Respecto del impacto social y económico de este tipo de proyectos, no es difícil imaginar el costo importante que significan los gastos de atención médica de este tipo de enfermedad, para el Estado y para los individuos. Una gran parte del problema es evitable por educación y políticas preventivas que induzcan el cambio en los hábitos perjudiciales para la salud. Estudios como los que se realizarían en este proyecto proveen las bases racionales para estas acciones y son elementos indispensables para el logro del convencimiento de las personas. En el caso de los hábitos es difícil lograrlo, pero sin argumentos racionales es imposible. La historia del hábito de fumar es clara como ejemplo de lo que se dice. El caso del alcohol en relación con el cáncer es todavía mucho más difícil.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Recepción: 30/05/2010 - Aprobación: 30/07/2010

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

### Bibliografía

- World Health Organization - Department of Mental Health and Substance Abuse. Global Status Report on Alcohol. WHO, Ginebra, 2004.
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans IARC Monographs Vol. 44: Alcohol drinking. IARC Press, Lyon, 1988.
- Bevan CL. Hormones and cancer. En: Introduction to the cellular and molecular biology of cancer (Knowles MA, Selby PJ, eds.). Oxford University Press, Nueva York, pp. 257-263, 2005.
- Thompson A. Role of androgens and fibroblast growth factors in prostatic development. *Reproduction* 121:187-195, 2001.
- Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev* 21:40-54, 2000.
- World Cancer Research Fund - American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. Washington DC, AICR, pp. 157-171, 2007.
- Tonnesen H, Moller H, Andersen JR, Jensen E, Juel K. Cancer morbidity in alcohol abusers. *Br J Cancer* 69:327-332, 1994.
- De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A. Tobacco, alcohol, diet and risk of prostate cancer. *Tumori* 81:315-320, 1995.
- Breslow RA, Weed DL. Review of epidemiologic studies of alcohol and prostate cancer: 1971-1996. *Nutr Cancer* 30:1-13, 1988.
- Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, Wallace RB, Cantor KP, Lynch CF. Alcohol consumption and prostate cancer in a cohort of Iowa males. *Am J Epidemiol* 147:S42, 1998.
- Schuurman AG, Goldbohm RA, Van den Braandt PA. A prospective cohort study on consumption of alcoholic beverages in relation to prostate cancer incidence (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 10:597-605, 1999.
- Dennis LK, Hayes RB. Alcohol and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23:110-114, 2001.
- Gong Z, Kristal AR, Schenk JM, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM. Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer* 115:3661-3669, 2009.
- Klein EA, Casey G, Silverman R. Genetic susceptibility and oxidative stress in prostate cancer: Integrated model with implications for prevention. *Urology* 68:1145-1151, 2006.
- Khandrika L, Kumar B, Koul S, Maroni P, Koul HK. Oxidative stress in prostate cancer. *Cancer Lett* 282:125-136, 2009.
- Minelli A, Belleza I, Conte C, Culig Z. Oxidative stress-related aging: A role for prostate cancer? *Biochim Biophys Acta* 1795:83-91, 2009.
- Adler RA. Clinical review 33: Clinically important effects of alcohol on endocrine function. *J Clin Endocrinol Metab* 74:957-960, 1992.
- Emanuele MA, Emanuele NV. Alcohol's effects on male reproduction. *Alcohol Health Res World* 22:195-201, 1998.
- Quintans LN, Castro GD, Castro JA. Oxidation of ethanol to acetaldehyde and free radicals by rat testicular microsomes. *Arch Toxicol* 79:25-30, 2005.
- Quintans LN. Bioactivación del etanol en el testículo de rata y su rol en la toxicidad reproductiva en el alcoholismo. Tesis doctoral, Doctorado en Ciencia y Tecnología mención Química, UNSAM, 2008.
- Castro JA, Castro GD. Mechanisms in prostate damage by alcohol. En: Comprehensive handbook of alcohol related pathology (Preedy VR, Watson RR, eds.). Academic Press, Nueva York, pp. 1007-1015, 2005.
- Platz EA, Rimm EB, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 149:106-115, 1999.
- Gass R. Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *B J U Int* 90:649-654, 2002.
- Plante MK, Folsom JB, Zvara P. Prostatic tissue ablation by injection: a literature review. *J Urol* 172:20-26, 2004.
- Lieber CS. Alcohol metabolism: General aspects. En: Comprehensive handbook of alcohol related pathology (Watson RR, Preedy V, eds.), Volumen 1. Elsevier Science Ltd, Academic Press, Londres, pp. 1211-1222, 2005.
- Garro AJ, Lieber CS. Alcohol and cancer. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 30:219-249, 1990.
- Nagy LE. Molecular aspects of alcohol metabolism: Transcription factors involved in early ethanol-induced liver injury. *Annu Rev Nutr* 24:55-78, 2004.
- Castro GD, Rodríguez de Castro C, Maciel ME, Fanelli SL, Cignoli de Ferreyra E, Díaz Gómez MI, Castro JA. Ethanol-induced oxidative stress and acetaldehyde formation in rat mammary tissue: potential factors involved in alcohol drinking promotion of breast cancer. *Toxicology* 219:208-219, 2006.
- Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 286:2143-2151, 2001.
- Dumitrescu RG, Shields PG. The etiology of alcohol-induced breast cancer. *Alcohol* 35:213-225, 2005.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA. Rat ventral prostate xanthine oxidase bioactivation of ethanol to acetaldehyde and 1-hydroxyethyl free radicals. Analysis of its potential role in heavy alcohol drinking tumor promoting effects. *Teratog Carcinog Mutagen* 21:109-119, 2001.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA. Rat ventral prostate microsomal biotransformation of ethanol to acetaldehyde and 1-hydroxyethyl radicals. Its potential contribution to prostate cancer promotion in heavy alcohol drinkers. *Teratog Carcinog Mutagen* 22:335-341, 2002.
- Díaz Gómez MI, Rodríguez de Castro C, Fanelli SL, Quintans LN, Costantini MH, Castro JA, Castro GD. Biochemical and ultrastructural alterations in the rat ventral prostate due to repetitive alcohol drinking. *J Appl Toxicol* 27:391-398, 2007.

# 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 - Melanoma Ocular

Laver N, McLaughlin E, Duker J

Tufts Medical Center, Boston, EE.UU.

[Ocular Melanoma]

**Archives of Pathology & Laboratory Medicine** 134(12):  
1778-1784, Dic 2010

*El melanoma de úvea posterior es el tumor ocular maligno primario más común en el adulto. Sus características clínicas, histopatológicas y citogenéticas permiten predecir la evolución, con alta tasa de mortalidad. La radioterapia y la enucleación son los tratamientos disponibles en la actualidad.*

El melanoma intraocular de cuerpo ciliar y coroides (en conjunto, llamado melanoma de úvea [MU] posterior) es el tumor ocular maligno primario más frecuente en el adulto. La incidencia de este tumor se incrementa con la edad y alcanza su pico entre la sexta y la séptima décadas de la vida. Es levemente más común en hombres y poco frecuente en niños y en personas de piel oscura. Rara vez es bilateral, aunque el número de pacientes con compromiso bilateral es mayor de lo que se espera sólo al azar, por lo que se sospecha una posible predisposición genética.

En general, los melanomas aparecen como tumores esporádicos y se desconoce si existen factores ambientales que desencadenan su evolución. La luz solar se ha propuesto como factor de riesgo ambiental para el MU aunque, a diferencia del melanoma cutáneo, las tasas de incidencia para el primero no se han incrementado a lo largo del tiempo y no varían con la latitud.

Por otra parte, el xeroderma pigmentoso, un trastorno hereditario que produce alteraciones en la reparación del ADN, predispone a la aparición de distintos tipos de cáncer de piel, incluido el melanoma; para estos pacientes, el riesgo de presentar un MU es 23 veces más alto que el de la población general.

La melanocitosis ocular es un trastorno del desarrollo en que las superficies oculares y la úvea se encuentran hiperpigmentadas. Se denomina melanocitosis oculodérmica o nevus de Ota cuando compromete la piel de párpados y rostro. Esta enfermedad tiene mayor prevalencia en personas asiáticas, pero cuando aparece en pacientes de raza blanca, la incidencia del MU se incrementa aproximadamente 30 veces.

A pesar de los progresos en el diagnóstico y el tratamiento del melanoma intraocular, las tasas de supervivencia se han mantenido constantes en los últimos 50 años. Se ha informado una mortalidad total del 35% a los 5 años y del 50% a los 10 años. A pesar de la eficacia alcanzada en el control local, se sugiere que hasta un 50% de los pacientes

con melanoma intraocular tendrá enfermedad metastásica. Debido a la ausencia de vasos linfáticos dentro de la úvea, la diseminación suele ser hematogena, por lo que a diferencia del melanoma cutáneo, el melanoma de coroides y cuerpo ciliar produce metástasis directamente en el hígado. Una vez producida la metástasis, el pronóstico es adverso, con una expectativa de vida promedio de 7 meses a partir de su diagnóstico.

#### Características clínicas del MU

Los pacientes con MU pueden presentar disminución de la agudeza visual, pero muchos no tienen síntomas y la enfermedad se descubre en un examen oftalmológico de rutina. En ojos con medios transparentes, el diagnóstico de MU posterior puede llevarse a cabo mediante oftalmoscopia indirecta y algunos de los siguientes estudios pueden ayudar a confirmar el diagnóstico y definir la ubicación y el tamaño del tumor: transiluminación, fotografía del fondo de ojo, angiografía fluoresceínica, angiografía con verde de indocianina, ecografía (modos A y B), biomicroscopia ecográfica, tomografía de coherencia óptica, tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), prueba de captación de fósforo radioactivo (prueba P32) y biopsia de aspiración con aguja fina. La ecografía es el método más adecuado para confirmar el diagnóstico y determinar el tamaño del tumor, en tanto que el objetivo de las fotografías seriadas del fondo de ojo y la angiografía fluoresceínica reside en evaluar el diámetro tumoral. Rara vez son necesarias la TAC, la RM o la prueba P32 para arribar al diagnóstico.

El melanoma del iris tiene predilección por las personas de raza blanca y se localiza generalmente en la porción inferior del iris. Suele tener determinadas características clínicas y puede ser diagnosticado sólo con biomicroscopia de lámpara de hendidura. Muchas lesiones melanocíticas circunscriptas del iris no requieren escisión quirúrgica inmediata; aproximadamente un 5% tiene crecimiento tumoral durante los 5 primeros años luego del diagnóstico inicial.

Por su parte, los MU posteriores varían en su presentación clínica según la ubicación. Un melanoma del cuerpo ciliar puede alcanzar gran tamaño antes de ser identificado clínicamente. En general, se presenta como una lesión pigmentada epibulbar que puede estar asociada con vasos episclerales dilatados, opacidad o subluxación del cristalino, o glaucoma secundario debido a infiltración de la malla trabecular. El tumor puede visualizarse clínicamente, a través de la pupila dilatada, como una masa nodular en el área afectada o puede presentar un patrón de crecimiento difuso conocido como melanoma en anillo.

Es habitual que el melanoma de coroides se presente como una masa sésil o nodular localizada por debajo de la retina, que se visualiza mediante oftalmoscopia indirecta y angiografía fluoresceínica. Puede observarse un pigmento naranja superficial a nivel del epitelio pigmentario retinal, así como desprendimientos de retina secundarios al crecimiento del tumor o rupturas de la membrana de Bruch. Este tipo de melanomas pueden ser pigmentados o no, y también presentar un patrón de crecimiento difuso. Al igual que con el melanoma de cuerpo ciliar, el melanoma de coroides

puede causar opacidad del cristalino, glaucoma secundario o extensión extraocular.

### Factores pronósticos clínicos, histopatológicos y citogenéticos

El tamaño tumoral es uno de los mejores parámetros que se utilizan para predecir la enfermedad metastásica. Según un análisis comparativo de MU, la tasa de mortalidad a 5 años luego de la enucleación fue del 16% para los tumores de pequeño tamaño, del 32% para los de tamaño mediano y del 53% para los de gran tamaño. Los factores clínicos predictivos de alto riesgo para el crecimiento tumoral incluyen mayor grosor del tumor, margen tumoral posterior en contacto con el disco óptico, líquido subretinal, síntomas (fotopsias, flotadores, visión borrosa) y presencia de pigmento naranja. La presencia de un gran diámetro tumoral, el crecimiento extraescleral, un margen de localización anterior al ecuador del ojo, la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de glaucoma inducido por el tumor constituyen otros factores clínicos pronósticos.

Respecto de la histopatología, las células que componen el tumor se han dividido en tres tipos principales: fusiformes, epitelioides y mixtas. Los pacientes con tumores compuestos sólo por células fusiformes tienen pronóstico más favorable, mientras que en aquellos con mayor componente epitelioides, el pronóstico suele ser peor. Por otra parte, los melanomas con baja actividad mitótica muestran mejor pronóstico, mientras que la infiltración tumoral por linfocitos ha sido asociada con menor supervivencia. Asimismo, se ha demostrado que el pronóstico empeora a mayor tamaño y pleomorfismo de los núcleos. La extensión tumoral extraocular también ha sido asociada con pronóstico adverso.

En cuanto a los cambios citogenéticos del MU, los más comunes incluyen pérdida de ADN en el cromosoma 3, aumento en el 6p, reducción en el 6q e incremento en el 8q. La pérdida completa del cromosoma 3 (o monosomía 3) es un evento temprano en la génesis tumoral y se detecta en aproximadamente el 50% de los casos. Los estudios a largo plazo han demostrado que casi el 70% de los pacientes con monosomía 3 en el tumor primario muere a causa de las metástasis dentro de los 4 años luego del diagnóstico inicial, mientras que los tumores con un cromosoma 3 normal raramente derivan en enfermedad metastásica.

Se ha propuesto una nueva clasificación del melanoma ocular basada en el estado del cromosoma 3 que divide los tumores en dos clases: clase 1 (disomía 3), que implica bajo riesgo de metástasis, y clase 2 (monosomía 3), que significa alto riesgo de metástasis. Se ha postulado que la pérdida del cromosoma 3 sería parte de un mecanismo de varios pasos que da como resultado la inactivación de los genes supresores de tumores. Por otra parte, recientemente se ha identificado una mutación oncogénica temprana en la subunidad alfa de la proteína G, que se encuentra mutada en aproximadamente la mitad de los melanomas oculares.

Por lo tanto, la monosomía del cromosoma 3, el mayor tamaño tumoral y la presencia de células epitelioides son los factores que se consideran más significativos para predecir la mortalidad relacionada con el tumor. Por último, otros factores que conllevan a un pronóstico desfavorable incluyen el aumento en la expresión del sistema mayor de histocompatibilidad humano (HLA), tanto de clase I como de clase II, la infiltración por linfocitos T CD3 y T CD4 y por macrófagos CD 11b y CD68<sup>+</sup> y la expresión del marcador inflamatorio COX-2.

### Tratamiento actual del melanoma maligno de úvea

Los dos tratamientos más comúnmente utilizados para el MU son la radioterapia y la enucleación. El sistema que se utiliza con mayor frecuencia para la primera es la terapia con placa radiactiva, que por lo general ofrece buen control del

tumor, permite preservar visión útil y tiene un pronóstico sistémico similar al de la enucleación. Por su parte, la enucleación sigue siendo el método estándar para el tratamiento de la mayoría de los melanomas de coroides y cuerpo ciliar de gran tamaño. Las lesiones pequeñas y sin diagnóstico de certeza se siguen con fotografía de fondo de ojo y ecografía para documentar el crecimiento del tumor antes del tratamiento definitivo. Los nevos coroideos benignos, que se observan en aproximadamente el 6% de la población, se tratan mediante observación, ya que sólo 1 de 500 nevos coroideos evolucionan a melanoma de coroides.

En un estudio en el que se comparó la enucleación primaria frente a la radioterapia externa seguida de enucleación en pacientes con melanoma coroidal, ambos tratamientos dieron como resultado igual pronóstico para los melanomas de tamaño mediano. En el caso de los tumores de gran tamaño, la radioterapia combinada con enucleación logró limitar la recurrencia del tumor. Sin embargo, otro estudio demostró que la supervivencia a 5 años no obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos.

Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos con nuevos agentes terapéuticos para el MU metastásico, así como adyuvantes para la terapia primaria, y se están probando nuevas terapias sistémicas contra agentes moleculares específicos en estudios preclínicos.

### Conclusión

En resumen, señalan los autores, es de fundamental importancia reconocer las características clínicas e histopatológicas del melanoma maligno intraocular a fin de ofrecer a los pacientes los mejores tratamientos disponibles. Con las modalidades terapéuticas actuales, un porcentaje significativo de pacientes aún mueren por enfermedad metastásica, por lo que es evidente que se requieren nuevos tratamientos para lograr un mejor control de la enfermedad y mejorar así las tasas de supervivencia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/data/resic.php/119974](http://www.siicsalud.com/data/resic.php/119974)

## 2 - El Cáncer de Próstata Alrededor del Mundo: Una Visión Global

Schröder F

Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Países Bajos

[Prostate Cancer around the World: An Overview]

**Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**  
28(6):663-667, Dic 2010

*La pesquisa del cáncer prostático es frecuente en la mayor parte de los países del mundo. Debido a esta práctica, se incrementó la detección precoz de esta neoplasia y su incidencia mundial; sin embargo, no existe información que indique que el rastreo podría influir sobre el índice de mortalidad.*

En esta revisión, el autor compiló la información proveniente de diferentes sitios del mundo acerca del uso de los regímenes de detección tras el artículo que propone el empleo del antígeno prostático específico (APE) para la pesquisa del cáncer prostático (CP). Además, comenta el efecto de la detección precoz del CP sobre la incidencia y la mortalidad de esta entidad.

## Aspectos epidemiológicos

Sobre la base de la información de las bases de datos de la Organización Mundial de la Salud - *International Agency for Research on Cancer* se realizó un análisis de la mortalidad mundial por CP; se comprobó que en algunos países la mortalidad disminuyó, mientras que en otros prosigue en aumento tras la pesquisa por medio del APE. En forma previa a la introducción de esta metodología, la tendencia de la mortalidad por CP se hallaba en aumento, lo que puede atribuirse al incremento de la longevidad.

El autor advierte que la información epidemiológica debe interpretarse en forma cautelosa. Antes de la publicación de los ensayos aleatorizados, no existían investigaciones de cohorte que aportaran un nivel de evidencia de nivel 2. Además, los estudios de casos y controles y de registro, que proveen un nivel de grado 3 a 5, son contradictorios. Dos grupos de trabajo desarrollaron un modelo para evaluar el impacto de la pesquisa sobre la disminución de la mortalidad y, en conjunto, verificaron una reducción de la mortalidad del 45%, 70% y 30%. No obstante, el autor considera que este hecho es de tipo multifactorial y que, probablemente, los avances terapéuticos en los tumores localizados o localmente avanzados también hayan contribuido. También se comprobó en un estudio de cohorte que las estatinas podrían disminuir las formas más agresivas de CP, por lo que este cambio pudo haber contribuido al igual que la adopción de dietas propias del sur y del este europeos.

El autor afirma que la determinación del APE llevó al incremento de la incidencia de CP, tanto en los países occidentales como en Oriente. En la mayor parte de los países la incidencia aumentó entre 2 y 7 veces, inclusive en aquellos en los que observaron una disminución de la mortalidad. Con la pesquisa intensiva en Estados Unidos, la relación entre incidencia y mortalidad alcanzó un valor de 7 a 1, si bien la relación habitual es de 2 a 1. El análisis de la mortalidad en el sudeste asiático en los períodos 1978-1982 y 1993-1997 reveló un incremento de la incidencia, de más del doble en algunos países, e inclusive un aumento de la mortalidad en el segundo período. No obstante, las tasas de incidencia y mortalidad son inferiores a las de los países occidentales. El autor comenta que esta observación epidemiológica llevó a comparar 2 cohortes de varones japoneses y holandeses de entre 55 y 74 años, con un valor inicial de APE < 4.0 mg/ml. Al cabo de 4 años, la incidencia de CP detectado por la pesquisa fue del 1.6% frente al 5.2% para cada una de estas poblaciones. Se concluyó que, si bien ambos grupos tenía la misma probabilidad de diagnóstico de CP, sólo el APE basal se comportó como un factor predictivo de la aparición de cáncer.

El valor del APE comparado por edad en los varones japoneses fue inferior al de los varones holandeses, lo que fue confirmado por otros estudios. La determinación del APE produjo un aumento de la incidencia mundial de CP y es probable que haya reducido su mortalidad.

En el ensayo *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) se consideró un límite de APE de 3.0 ng/ml para decidir la realización de la biopsia. Se encontró que el 80% de los varones de entre 55 y 74 años tienen un valor inferior, por lo que no requieren la biopsia. Además, se tuvo en cuenta que una importante cantidad de cánceres no se diagnostican empleando el umbral de APE de 4.0 ng/ml. El autor señala que habrá más información disponible cuando culmine un estudio sobre prevención del CP en el que fueron sometidos a biopsia todos los hombres cuyo APE fue > 3 ng/ml o que tuvieron un examen rectal anormal. Asimismo, luego de 7 años de seguimiento, a todos los participantes se les ofreció la oportunidad de someterse a biopsia. En este contexto, se encontró un valor predictivo positivo del 21.9% en todos ellos luego de efectuárseles la

biopsia, cifra que fue más elevada de lo esperado ya que sólo la mitad de los CP se verificó como consecuencia del objetivo del trabajo. Los resultados de este estudio mostraron que con los umbrales de 3.0 ng/ml y 4.0 ng/ml, la proporción de cánceres que no se hubieran diagnosticado fue del 46% y 75%, respectivamente. La tasa de CP con un puntaje en la escala de Gleason  $\geq 7$  fue del 60% y del 24%, en el mismo orden. Los investigadores concluyeron que aún no pudo identificarse el valor límite del APE con la sensibilidad y especificidad adecuadas. El autor destaca que con cualquier valor límite adoptado se perderá el diagnóstico de algunos cánceres. Además, la biopsia sistemática de todos los sujetos detectará 7 veces más cánceres que en aquellos con riesgo de fallecer por CP; el 50% de estas neoplasias pueden detectarse en las autopsias. También señala que el intento de confirmar un valor umbral para el APE podría conducir a un exceso de diagnóstico y de tratamiento, lo cual resulta indeseable. No obstante, aún no se ha resuelto el dilema de la pérdida diagnóstica de cánceres que pudieran tener un comportamiento agresivo. En un ensayo en el que se evaluaron pacientes con potencial pérdida de diagnóstico de cáncer, se encontró que un valor de APE de 3 es seguro, aun para indicar una biopsia por sextantes en forma eventual.

## Ensayos controlados y aleatorizados

Se publicaron 2 ensayos aleatorizados que evaluaron la pesquisa del CP. En el ERSPC se verificó una disminución de mortalidad por CP. En otro estudio, *Prostate, Lung, Colorectal, Ovary Cancer Screening Trial* (PLCO), no se comprobó el impacto de la pesquisa sobre la mortalidad. El ERSPC fue un trabajo internacional en el que participaron 7 países y se evaluaron 163 387 varones de entre 55 y 69 años, de los cuales fueron sometidos a biopsia todos aquellos con un valor de APE  $\geq 3.0$  ng/ml. En algunos centros adoptaron un valor de 4.0 ng/ml, pero asociado con análisis secundarios como la determinación del APE libre y el examen rectal, entre otros. En este trabajo se verificó una disminución del riesgo relativo de muerte por CP del 20% y un riesgo relativo de 0.8. La reducción absoluta del riesgo fue de 7/10 000 hombres. La cantidad de sujetos para pesquisar y el número de casos a tratar osciló entre 1.41 y 48 para evitar una muerte por CP con respecto al grupo control. En una editorial calcularon el número necesario de casos a tratar de 22 para evitar 1 caso de cáncer metastásico.

En este trabajo, al compararse el ERSPC con el PLCO mediante un gráfico, se observó que este último no alcanzó el objetivo propuesto que consistía en identificar una diferencia del 20% en la mortalidad por CP entre el grupo pesquisado y el control. Además, el ERSPC reclutó más del doble de participantes. En el PLCO, el seguimiento fue 2 años menor y se consideró un valor umbral de APE de 4.0 ng/ml. El autor destaca que el 44% de los participantes del PLCO ya tenían una determinación previa de APE, lo que disminuiría la cantidad de cánceres detectados durante la pesquisa. Por estos motivos, considera que es improbable que los resultados del PLCO contribuyan a determinar el valor de la pesquisa para reducir la mortalidad por CP.

## Análisis secundario

El intento de analizar la pesquisa está contaminado por la falta de adhesión y por el uso del APE. Una vez realizado este análisis, se comprobó una disminución del riesgo relativo del 31% en los pacientes indagados. En opinión del autor, esto indica que la reducción del riesgo es factible.

## Perspectivas futuras

El autor advierte de las limitaciones de la información del ERSPC: la diferencia exigua, un límite de confianza elevado, el valor de p marginal, el alto número de pacientes a tratar y en número aún mayor de individuos para pesquisar podrían

resolverse mediante el análisis de la información final tras 11 años de seguimiento. Considera que sería deseable que mejorara la especificidad de la pesquisa mediante el APE para mejorar la sensibilidad para la detección de las formas agresivas de CP, lo que es posible mediante el uso de un programa de cálculo de riesgo desarrollado sobre la base de la información proveniente del ERSPC, el cual está disponible en Internet ([www.prostatecancer-riskcalculator.com](http://www.prostatecancer-riskcalculator.com)). También existe la posibilidad de evitar el tratamiento innecesario de los individuos con un CP potencialmente indolente, encontrado como consecuencia de biopsias excesivas. Concluye que el advenimiento de mejores marcadores en sangre y orina contribuirá a las mejoras de la pesquisa del CP.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120604](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120604)

### 3 - Aspiración Broncoscópica con Aguja en el Diagnóstico de las Linfadenopatías Mediastinales y en la Estadificación del Cáncer de Pulmón

Punamiya V, Mehta A, Chhajed P

Institute of Pulmonology, Medical Research & Development, Mumbai, India; Fortis Hiranandani Hospitals, Mumbai, India

[*Bronchoscopic Needle Aspiration in the Diagnosis of Mediastinal Lymphadenopathy and Staging of Lung Cancer*]

**Journal of Cancer Research and Therapeutics** 6(2):134-141, Abr 2010

*La aspiración broncoscópica con aguja es un procedimiento de mucha utilidad en el algoritmo diagnóstico de las linfadenopatías mediastinales. Se estima que en el 80% al 90% de los casos es posible obtener muestras adecuadas para el estudio anatomopatológico y, en la mayoría de los casos, evita la mediastinoscopia, una técnica mucho más invasiva.*

Las lesiones metastásicas, los linfomas malignos, las infecciones, los trastornos inmunitarios, endocrinos y metabólicos, la sarcoidosis, la histiocitosis X y la enfermedad de Castleman son algunos de los diagnósticos diferenciales que deben considerarse en los pacientes con linfadenopatías mediastinales. El tratamiento de estas lesiones es esencialmente no quirúrgico y el diagnóstico histológico preciso es fundamental en el momento de adoptar decisiones terapéuticas.

El cáncer de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) es la neoplasia más común en todo el mundo; provoca alrededor de 1 millón de muertes por año. La supervivencia estimada a los 5 años es de aproximadamente un 15% aunque puede llegar al 70% en los enfermos con lesiones pasibles de extirpación. La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos mediastinales es uno de los principales factores que determina la posibilidad de cirugía y, por lo tanto, el pronóstico. Los pacientes con enfermedad en estadios IA, IB, IIA y IIB pueden beneficiarse a partir de la cirugía, mientras que los enfermos con tumores en estadios IIIA, IIIB y IV casi nunca son candidatos a la intervención quirúrgica.

La broncoscopia y la biopsia transbronquial por aspiración con aguja fina (BTBA) son procedimientos útiles para tomar muestras mediastinales. Numerosos estudios confirmaron la

utilidad de la BTBA en el diagnóstico de las linfadenopatías intratorácicas y para definir el estadio del cáncer de pulmón. La mediastinoscopia, la mediastinotomía, la toracotomía y la toracoscopia videoasistida son procedimientos invasivos, útiles en ciertos pacientes. Por lo general, en los enfermos con CPCNP se recomienda la mediastinoscopia ya que en estos casos es posible la curación a partir de la resección quirúrgica. No obstante, añaden los autores, la mediastinoscopia se debe realizar bajo anestesia general y, por ser una intervención mayor, el paciente debe ser internado. Se asocia con un índice de complicaciones del 2% al 3%. Por el contrario, el índice de complicaciones de la BTBA es inferior al 1%. Además, la mediastinoscopia convencional no permite tomar muestras de las estructuras del hilio y no todos los ganglios mediastinales pueden ser evaluados.

Los avances tecnológicos, la utilización de agujas 19 G para la toma de biopsias y la ecografía endoscópica o endobronquial (EEB) han aumentado considerablemente el rendimiento diagnóstico de la BTBA. Aún así, la BTBA guiada con EEB requiere de un equipo costoso y de personal entrenado, de manera tal que el procedimiento sólo puede realizarse en algunos centros. Por el contrario, la BTBA convencional es una técnica relativamente accesible en la mayoría de las instituciones. En la presente revisión, los autores resumen las diversas técnicas disponibles para la obtención de muestras de los ganglios linfáticos del mediastino.

#### Anatomía de los ganglios linfáticos mediastinales

La anatomía de los ganglios linfáticos del mediastino para la clasificación TNM del cáncer de pulmón se divide en regiones según la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC): zona superior (estaciones 1 a 4), zona aortopulmonar (estaciones 5 y 6), zona subcarinal (estación 7), zona inferior (estaciones 8 y 9), zona hilar (estaciones 10 y 11) y zona periférica (estaciones 12 a 14).

#### Etiología de las linfadenopatías mediastinales

Las infecciones, los tumores, las enfermedades granulomatosas y la hiperplasia reactiva son algunos ejemplos de patologías que pueden comprometer a los ganglios mediastinales. Las infecciones incluyen principalmente a la tuberculosis, las micosis, la neumonía viral y la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*. Los procesos tumorales abarcan el linfoma, la leucemia y las metástasis del cáncer de pulmón, de esófago y de mama y de los tumores extratorácicos –de riñones, testículos y cabeza y cuello. La amiloidosis, la linfadenopatía angioinmunoblástica, la beriliosis crónica, la fibrosis quística y la granulomatosis de Wegener son algunas de las enfermedades que con frecuencia comprometen los ganglios del mediastino. La sarcoidosis es una patología relativamente común, especialmente en los sujetos jóvenes.

#### Procedimientos diagnósticos

Incluyen la BTBA, la mediastinoscopia, la toracoscopia y los procedimientos guiados por los estudios de imágenes.

#### BTBA

La BTBA se realiza por broncoscopia. Se efectúa con sedación moderada con benzodiazepinas y opiáceos, con la finalidad de reducir la tos y de que sea mejor tolerada. La obstrucción de la vía respiratoria superior y la hipoxemia son complicaciones posibles. Los enfermos con asma pueden beneficiarse a partir del pretratamiento con broncodilatadores.

El catéter con la aguja es guiado hacia la región del árbol traqueobronquial cercana al ganglio mediastinal del que se desea obtener la biopsia. Para la obtención de muestras para citología se utilizan agujas 22 G, mientras que para las biopsias se usan agujas 19 G.

### **Mediastinoscopia**

Se efectúa en el quirófano; se realiza una incisión por encima de la muesca supraesternal. El mediastinoscopio se inserta a lo largo de la tráquea y se toman las biopsias ganglionares. Las zonas ganglionares accesibles mediante este procedimiento incluyen los ganglios superiores derechos e izquierdos, los ganglios paratraqueales (estaciones 2R, 2L, 4R y 4L), los ganglios pretraqueales (estaciones 1 y 3) y los ganglios subcarinales anteriores (estación 7). En cambio, los ganglios subcarinales posteriores (estación 7), los ganglios mediastinales inferiores (estaciones 8 y 9), los ganglios de la ventana aortopulmonar (estación 5) y los ganglios mediastinales anteriores (estación 6) no son accesibles con este estudio. La técnica se asocia con índices de morbilidad y de mortalidad del 2% y del 0.08%, respectivamente. El procedimiento debe realizarse bajo anestesia; la hemorragia y la lesión del nervio laríngeo izquierdo son algunas de las complicaciones asociadas.

### **Toroscopia videoasistida (TVA). BTBA guiada por fluoroscopia por tomografía computarizada (TC)**

La TVA se realiza bajo anestesia general y suele ser útil para la valoración de los ganglios mediastinales del lado derecho.

La BTBA guiada por fluoroscopia por TC se realiza en algunos centros con el propósito de mejorar el rendimiento y la seguridad de la BTBA. La fluoroscopia por TC permite localizar rápidamente la posición del broncoscopio y de la aguja. Las agujas 19 G son las que mejor se identifican. El procedimiento permite detectar y tratar rápidamente el neumotórax y la hemorragia. La principal desventaja de la fluoroscopia por TC es la exposición durante varios minutos a la radiación; además, es necesario que un radiólogo esté presente durante la maniobra, lo cual genera un costo adicional. Un estudio reveló un índice de éxito del 62%.

La BTBA guiada por TC es otra modalidad diagnóstica para la clasificación del estadio tumoral en el mediastino. Un trabajo sugirió una sensibilidad del 82%; el neumotórax es una complicación bastante frecuente (12% de los casos en una serie).

### **Modalidades más nuevas**

#### **BTBA guiada por EEB**

Existen diversas alternativas metodológicas; la aplicación del Doppler permite distinguir entre el tejido y las estructuras vasculares. En los pacientes con adenopatías mediastinales o del hilio o con una lesión pulmonar peritraqueal, la EEB mejora la sensibilidad y evita procedimientos adicionales. Cualquiera de ellos lleva más tiempo que la BTBA estándar.

#### **BTBA guiada con ultrasonido endoscópico**

La aspiración de los ganglios linfáticos mediastinales puede realizarse bajo asistencia ultrasonográfica intraesofágica; el procedimiento es particularmente útil para la toma de muestras de los ganglios de las estaciones 5, 7, 8 y 9. En cambio, los ganglios anterolaterales a la tráquea (los ganglios que con mayor frecuencia se comprometen en los enfermos con cáncer de pulmón) son de difícil acceso.

#### **Broncoscopia guiada por navegación electromagnética**

Permite guiar el broncoscopio hacia regiones predeterminadas en el árbol bronquial. Se realiza en tres pasos y en manos de profesionales entrenados se asocia con un elevado índice de éxito, mayor que el de la broncoscopia directa y el de otros procedimientos más avanzados. Posiblemente en un futuro esta técnica se complementa con la TC y con la tomografía con emisión de positrones (TC/TEP).

### **Papel de la TEP en la BTBA**

La PET mejora significativamente el índice de detección del compromiso de los ganglios mediastinales en los pacientes con CPCNP; también se asocia con un elevado valor

predictivo negativo. En sí misma, la TEP es un procedimiento incompleto para la estadificación de los ganglios mediastinales en el CPCNP y requiere de la confirmación histopatológica. La BTBA, señalan los expertos, es un procedimiento mínimamente invasivo, con una relación entre el costo y el beneficio muy favorable, en todos los enfermos con presunción de cáncer de pulmón.

Los procedimientos diagnósticos mencionados son complementarios y aumentan la sensibilidad diagnóstica en la afección ganglionar de determinadas regiones en particular. El valor predictivo negativo de los ganglios agrandados en una estación específica, cuando las estructuras son accesibles con BTBA y con TEP, es del 100%: cuando los resultados con ambos procedimientos son negativos no es necesario realizar ningún estudio invasivo adicional. Las dos técnicas combinadas se asocian con una sensibilidad del 100%.

### **Discusión**

La BTBA es una técnica broncoscópica segura y eficaz que evita un número considerable de procedimientos quirúrgicos asociados con un riesgo sustancialmente mayor. La BTBA es especialmente útil para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos mediastinales en los enfermos con CPCNP. Sin embargo, la sensibilidad depende en gran medida de la prevalencia del compromiso ganglionar. De hecho, el método es mucho más sensible en los pacientes que presentan adenopatías subcarinales y paratraqueales. Se estima que en el 80% al 90% de los casos es posible obtener muestras adecuadas para el estudio anatomopatológico. La BTBA guiada por EEB se acompaña de un aumento significativo del rendimiento diagnóstico cuando están comprometidos los ganglios linfáticos de ciertas estaciones. No obstante, para las adenopatías subcarinales y de la región paratraqueal inferior (las localizaciones más frecuentes de las metástasis del CPCNP), la BTBA convencional sería igual de eficaz. Recientemente, el *American College of Chest Physicians* (ACCP) sugirió que la BTBA se asocia con una sensibilidad del 78% aproximadamente (14% al 100%); la especificidad es del 100%. El índice de resultados falsos negativos es de alrededor del 28% (0% a 66%) y el de hallazgos falsos positivos, del 0%. Un grupo sugirió que el índice de éxito aumenta considerablemente cuando se efectúa citología e histología simultáneamente.

La BTBA incrementa el rendimiento diagnóstico de la broncoscopia; por lo general, la BTBA positiva evita la mediastinoscopia, al menos con el objetivo de la estadificación tumoral. Según los resultados de un trabajo, la broncoscopia y la BTBA (aisladamente o en combinación con la TC del tórax) fue el abordaje diagnóstico menos costoso. Más aún, la BTBA sería más útil en el diagnóstico de las lesiones malignas en comparación con el de las patologías benignas. Por ejemplo, en un estudio, la BTBA fue diagnóstica en el 67.1% de los enfermos con cáncer de pulmón y en el 59% de los pacientes con sarcoidosis. Al considerar todos los cánceres de pulmón, la especificidad, sensibilidad, precisión diagnóstica y valor predictivo negativo fueron del 100%, 88.5%, 91.8% y 77.9%, respectivamente. Para el diagnóstico de las adenopatías en el CPCNP, los porcentajes correspondientes fueron del 100%, 86.6%, 90.7% y 76.6%. El rendimiento diagnóstico fue similar para todos los grupos ganglionares mediastinales. La BTBA es de mucha utilidad en el diagnóstico del cáncer de pulmón, para establecer el estadio del CPCNP y para diagnosticar la sarcoidosis; en cambio, es menos útil en los linfomas, en la tuberculosis y en otras enfermedades no malignas.

Entre las lesiones benignas, la BTBA es especialmente adecuada para establecer el diagnóstico de sarcoidosis. Los resultados positivos en la BTBA evitan otros procedimientos diagnósticos invasivos, por ejemplo, la mediastinoscopia. En un trabajo, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo

positivo y negativo y precisión para el diagnóstico de tuberculosis fueron del 83%, 100%, 100%, 38% y 85%, respectivamente. La hemorragia leve fue la complicación más común. El procedimiento también ha sido de ayuda para diagnosticar infecciones por micobacterias en pacientes con VIH. El entrenamiento de los profesionales que realizan el procedimiento es esencial para lograr los mejores resultados.

La EEB puede aumentar significativamente la sensibilidad de la BTBA; un estudio que abarcó 200 pacientes comparó la BTBA convencional con la BTBA guiada por EEB; el rendimiento diagnóstico fue del 80% en el último caso en comparación con el 71% con la BTBA convencional ( $p < 0.05$ ).

### Conclusiones

La BTBA es un procedimiento eficaz, seguro y favorable en términos de costo y eficacia en la valoración de las linfadenopatías mediastinales. En el caso de los ganglios subcarinales, la utilidad diagnóstica de la BTBA es similar a la de la BTBA guiada por EEB. La BTBA sería igual de sensible que la mediastinoscopia en la estadificación del cáncer de pulmón; los resultados positivos evitan procedimientos más invasivos. La BTBA permite establecer el diagnóstico de enfermedad N3; también es útil para detectar ganglios linfáticos mediastinales malignos, negativos en la TEP. Sin embargo, la combinación de la BTBA y de la TEP mejora el valor predictivo negativo de cada uno de los procedimientos por separado; el valor predictivo negativo elevado de dicho abordaje en los pacientes con agrandamiento ganglionar en la TC reduce la necesidad de mediastinoscopia al identificar correctamente a los enfermos pasibles de quimioterapia adyuvante o de resección quirúrgica directa. La BTBA en combinación con la EEB y la TEP permite la correcta clasificación del estadio tumoral en los enfermos con CPCNP. Recientemente se han propuesto diversas técnicas más nuevas; todas ellas, sin embargo, necesitan de personal altamente entrenado y no son accesibles en todos los centros. Por lo tanto, la optimización de la BTBA sería el principal objetivo diagnóstico, concluyen los expertos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119099](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119099)

## 4 - La Timidilato Sintasa como un Determinante de la Sensibilidad al Pemetrexed en el Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas

Takezawa K, Okamoto W, Nakagawa K y colaboradores

Kinki University Faculty of Medicine, Osaka, Japón

[Thymidylate Synthase as a Determinant of Pemetrexed Sensitivity in Non-Small Cell Lung Cancer]

British Journal of Cancer, Abr 2011

*Se evaluó la influencia de la expresión de la enzima timidilato sintasa en la respuesta al tratamiento antineoplásico con pemetrexed en líneas celulares, animales de experimentación y en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado.*

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. Tres cuartos de los pacientes presentan la variedad de células no pequeñas (CPCNP). En las etapas avanzadas, el tratamiento consiste en quimioterapia con agentes derivados del platino; sin embargo, el resultado es

insatisfactorio. El pemetrexed es un agente que interfiere con múltiples enzimas que dependen del ácido fólico, como la timidilato sintasa (TS), la dihidrofolato reductasa y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa; la eficacia del fármaco es menor en los carcinomas escamosos que en las otras variantes del CPCNP. Este tumor es una variedad rica en TS, y los niveles altos de esta enzima se correlacionan con una menor respuesta al tratamiento con antifólicos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la relación existente entre la sensibilidad al pemetrexed y la expresión de TS en líneas celulares de CPCNP.

### Materiales y métodos

Se realizaron experimentos sobre las líneas celulares de CPCNP humano A549, H1299 y PC9. Fueron transfectadas con un fragmento de ADN que codifica para la TS, con el objeto de crear células que sobreexpresen este gen. La concentración de TS fue determinada mediante la técnica de inmunoblot, y su actividad, mediante la prueba de unión de 5-fluoro-dUMP tritiado. También se realizó un ensayo con ARN pequeño de interferencia. La síntesis de ADN se determinó con la prueba ELISA y se realizó un análisis de unión de anexina A para valorar la apoptosis mediante un sistema comercial.

Los experimentos sobre la inhibición del crecimiento tumoral *in vivo* se efectuaron en ratones macho atímicos de 5 a 6 semanas de edad, a los que se les implantó en la axila un fragmento tumoral cúbico de 2 x 2 mm. EL tratamiento con pemetrexed se realizó cuando los tumores alcanzaban un volumen de 150 a 200 mm<sup>3</sup> en los grupos de 8 roedores. Los tumores se midieron y se calculó el volumen mediante una fórmula con un calibre, 2 veces/semana.

Además, se reclutaron 24 pacientes en forma consecutiva en un hospital universitario de Japón que reunían los siguientes criterios: diagnóstico histológico de CPCNP, estadio IIIB o IV, un estado funcional entre 0 y 1, y con función hematológica, hepática y renal adecuadas. El tratamiento se realizó con carboplatino hasta alcanzar un área bajo la curva de 5 y con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> en el primer día en un ciclo de 21 días. La respuesta tumoral fue valorada mediante tomografía computarizada de acuerdo con los criterios del *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), como respuesta completa o sin respuesta (enfermedad estable o progresiva). Todas las muestras fueron obtenidas mediante biopsia transbronquial, sometidas a inmunohistoquímica y evaluadas por 2 observadores independientes. La concentración de TS fue valorada mediante un método semicuantitativo que fue clasificado del siguiente modo: 0, sin tinción; +1, débil; +2 claro; +3, fuerte. Se elaboró un puntaje denominado HSCORE que tomó en cuenta la intensidad y el porcentaje de células que presentaban una determinada intensidad de la tinción inmunohistoquímica. La selección de un valor umbral se efectuó sobre la base del análisis de la curva de características funcionales. El análisis estadístico se hizo mediante las pruebas de Student y de Mantel-Haenszel, y el análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier. Un valor de  $p < 0.005$  fue considerado estadísticamente significativo.

### Resultados

Para determinar si la TS disminuye la sensibilidad de las células de CPCNP al pemetrexed se emplearon las líneas celulares mencionadas nativas transfectadas, y se conformó un grupo control que fue tratado con un vector que no portaba el gen. El incremento de la expresión de la TS fue verificado mediante inmunohistoquímica. La concentración inhibitoria media del pemetrexed fue entre 3 y 6 veces mayor en las células que sobreexpresaban la TS que en las células no tratadas o que recibieron el vector vacío; mientras que todos los grupos respondieron al tratamiento con cisplatino y

docetaxel. Mediante el tratamiento con ARN de interferencia se excluyó la posibilidad de que los resultados fueran una consecuencia de la transfección. Al disminuir el exceso de TS, se reestableció la sensibilidad de las líneas celulares al pemetrexed.

También se encontró que el pemetrexed inhibe la síntesis de ADN e incrementa la frecuencia de apoptosis, y que ambos efectos son menos intensos en las células que sobreexpresan la TS. No se observaron alteraciones en la respuesta al tratamiento con cisplatino. Para confirmar la disminución de la apoptosis, se trataron las células con ARN pequeño de interferencia, lo que reestableció el efecto proapoptótico al pemetrexed en las células transfectadas. Los investigadores consideran que el efecto de este agente sobre la síntesis de ADN y la apoptosis es inversamente proporcional al nivel de expresión de la TS. Luego, en los roedores implantados con las líneas celulares descritas, verificaron que el pemetrexed inhibió el crecimiento de los tumores formados por las células no transfectadas, lo que no ocurrió con las que sobreexpresaban la TS. Este efecto es compatible con lo observado en los experimentos *in vitro*.

Para evaluar la respuesta clínica al tratamiento con pemetrexed, se realizó el examen inmunohistoquímico semicuantitativo de las muestras provenientes de los 24 pacientes reclutados. La concentración de TS fue significativamente mayor en los tumores provenientes de los pacientes que no respondieron al tratamiento frente a los que presentaron alguna clase de respuesta. Mediante el análisis de la curva de características funcionales determinaron que el valor umbral óptimo del HSCORE de la expresión de la TS era de 275.5. Los participantes con un HSCORE < 275.5 presentaron una supervivencia libre de progresión significativamente mayor que quienes tenían un valor superior.

## Discusión

Otros investigadores habían comprobado que la sensibilidad al pemetrexed es inversamente proporcional al nivel de expresión de la TS en las líneas celulares tumorales; sin embargo, el mecanismo se desconocía. La TS permite la formación de un precursor esencial del ADN como el timidilato. Los autores habían demostrado que mediante la depleción de la TS ocasionada por el empleo de ARN de interferencia se suprime el crecimiento tumoral y se induce la apoptosis. En el presente trabajo se verificó que el pemetrexed no puede ejercer sus efectos citotóxicos en las células que sobreexpresan la TS, lo que sugiere que el fármaco no puede inhibir completamente la síntesis de ADN ya que la inhibición de la enzima es incompleta. Si bien se ignora el mecanismo mediante el cual el pemetrexed induce la apoptosis de las células de CPCNP, en este trabajo se encontró que con el fármaco no se incrementaron las proteínas que inducen la apoptosis en las células que sobreexpresan la TS. Otros investigadores habrían sugerido que el nivel elevado de TS interfiere con la respuesta al pemetrexed en los pacientes con cáncer mamario avanzado. También comprobaron en un grupo de 60 sujetos portadores de un mesotelioma maligno tratados con pemetrexed, con derivados del platino o sin ellos, que la expresión de la TS es inversamente proporcional al tiempo de progresión de la enfermedad o a la supervivencia.

Los autores afirman que en este ensayo la expresión elevada de TS en los CPCNP se asoció en forma significativa con una menor respuesta terapéutica y supervivencia libre de progresión, en 24 individuos tratados con pemetrexed, con

derivados del platino o sin ellos, lo que concuerda con los hallazgos de otros trabajos. Estos resultados no estarían modificados por el empleo de cisplatino, ya que sus efectos citotóxicos no dependen de la TS. La concentración de TS tampoco influye en el resultado del tratamiento con carboplatino y paclitaxel, por motivos similares.

## Conclusiones

Los autores concluyen que la expresión basal de TS podría ser un factor que predice la sensibilidad a la quimioterapia con pemetrexed y que esta enzima podría ser considerada como un marcador biológico predictivo de la respuesta al tratamiento con este fármaco.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122836](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122836)

## 5 - Riesgo de Cáncer Colorrectal y de Endometrio en Pacientes con Síndrome de Lynch Portadores de Deleciones en el Gen EPCAM: Estudio de Cohorte

*Kempers M, Kuiper R, Ligtenberg M y colaboradores*

Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, Países Bajos

*[Risk of Colorectal and Endometrial Cancers in EPCAM Deletion-Positive Lynch Syndrome: A Cohort Study]*

**Lancet Oncology** 12(1):49-55, Ene 2011

*Los pacientes con síndrome de Lynch (mutaciones en los genes MSH2, MLH1, MSH6 y PMS2) y con deleciones en el gen EPCAM tienen un riesgo significativamente mayor de presentar cáncer colorrectal. En cambio, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio se observa sólo en las mujeres con deleciones del EPCAM que ocasionan la inactivación del gen MSH2.*

Las mutaciones en la línea germinal en alguno de los genes de reparación del ADN *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2* son responsables del síndrome de Lynch (SL): cáncer colorrectal hereditario no polipoideo. El SL se caracteriza por un riesgo elevado de padecer cáncer de colon a edades tempranas y por diversas manifestaciones extracolónicas, por ejemplo, cáncer de endometrio. En los individuos con las mutaciones mencionadas, el riesgo de presentar un carcinoma colorrectal hasta los 70 años es del 30% al 80%; las mujeres con las mutaciones tienen un riesgo adicional del 21% al 71% de tener un carcinoma de endometrio.

En los portadores asintomáticos de mutaciones en las familias con SL, la vigilancia temprana es fundamental para mejorar la supervivencia. La cirugía profiláctica del endometrio es una estrategia que también se adopta con mucha frecuencia. En cambio, por ahora no se estableció el beneficio de la vigilancia para otras manifestaciones extracolónicas.

En un trabajo previo, los autores identificaron deleciones en la línea germinal del gen *EPCAM* como una nueva causa de SL. Dichas mutaciones ocasionan la inactivación del *MSH2* y el SL. Debido a que la inactivación se restringe a las células que expresan el *EPCAM*, ésta se produce con un patrón en mosaico y, en comparación con los portadores de mutaciones en el *MSH2*, la frecuencia de tumores podría diferir.

La mayor expresión del gen *EPCAM* en las células precursoras en los cánceres colorrectales explicaría por qué los portadores tienen un riesgo sustancialmente mayor de

dicha neoplasia. En cambio, por ahora no se conoce el riesgo de los tumores extracolónicos en los individuos con mutaciones en el gen *EPCAM*.

Diversos grupos han descrito familias con deleciones en el gen *EPCAM*; sin embargo, las estrategias adecuadas de vigilancia en este contexto todavía no se definieron con precisión. En la presente investigación los autores determinan el riesgo de cáncer en asociación con las deleciones del gen *EPCAM* y comparan el riesgo con el de los individuos portadores de SL (mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* o *MSH6*) y con el de los sujetos que presentan deleciones que comprometen el gen *EPCAM* y el gen *MSH2* adyacente.

### Pacientes y métodos

La investigación abarcó 41 familias (194 portadores) estudiadas en el *Radboud University Nijmegen Medical Centre*, con deleciones en el extremo 3' terminal del gen *EPCAM*. Los resultados se compararon con los de una cohorte previa de 91 familias (473 portadores) con las mutaciones clásicas asociadas con el SL con la mutación combinada *EPCAM-MSH2*.

Se tuvieron en cuenta el sexo, el año de nacimiento, el año del fallecimiento y el año en el cual se realizó el diagnóstico del tumor; también se consideraron los datos clínicos, anatomopatológicos y moleculares.

En forma global se reunieron los datos de 16 familias portadoras de 105 mutaciones en Holanda, de 2 familias de Suiza con 42 portadores de la misma deleción, y de 23 familias con 47 portadores de diversas deleciones, en Alemania (n = 9), Hungría (n = 5), Estados Unidos (n = 4), Hong Kong (n = 2), Canadá (n = 1), el Reino Unido (n = 1) y los Países Bajos (n = 1). En conjunto se dispuso de información en 194 portadores de 16 deleciones diferentes en el gen *EPCAM*.

Como grupo de comparación se evaluaron 91 familias con el SL descritas en una cohorte previa: 7 familias con 42 portadores de la mutación *EPCAM-MSH2*; 32 familias con 143 portadores de mutaciones en el *MSH2*; 26 familias con 160 portadores de mutaciones en el *MSH6* y 26 familias con 128 portadores de mutaciones en el *MLH1*. El análisis estadístico se realizó con pruebas ANOVA y curvas de Kaplan-Meier.

### Resultados

El análisis incluyó 667 portadores de mutaciones en 132 familias con el SL; 41 de ellas eran portadoras de 194 deleciones en el gen *EPCAM*. Durante el seguimiento se diagnosticó cáncer colorrectal en 93 portadores de mutaciones del *EPCAM*; la edad promedio en el momento del primer diagnóstico fue de 43 años (43 años en los hombres y 42 en las mujeres). La edad en el momento del diagnóstico de la deleción del *EPCAM* no difirió de la edad de los portadores con mutaciones *EPCAM-MSH2*, *MSH2* o *MLH1*; en cambio fue menor respecto de la de los individuos con mutaciones *MSH6* (p < 0.0001).

El riesgo acumulado de cáncer colorrectal hasta los 70 años, en los portadores de deleciones del gen *EPCAM*, fue del 75% (75% en los hombres y del 74% en las mujeres), igual que el registrado en los portadores de otras mutaciones (*EPCAM-MSH2*, 69%; *MSH2*, 77%, y *MLH1*, 79%) aunque mucho mayor respecto de los sujetos con mutaciones en el gen *MSH6* (50%, p < 0.0001).

Entre las 92 mujeres portadoras de la deleción en el gen *EPCAM* se diagnosticaron tres carcinomas de endometrio; dos de ellos se diagnosticaron en una familia. Una de las mujeres presentó cáncer colorrectal a los 30 años y cáncer de endometrio a los 56 años, mientras que la otra enferma tuvo cáncer de endometrio a los 43 años. En ambas pacientes se identificaron mutaciones en el gen *MSH2*. El último caso de cáncer de endometrio se detectó en una mujer con

antecedentes familiares. La edad en el momento del diagnóstico fue similar a la de las pacientes con los otros cuatro grupos de mutaciones. Sin embargo, en las pacientes con deleciones en el gen *EPCAM*, el riesgo de cáncer de endometrio fue 12 veces menor en comparación con el riesgo de cáncer colorrectal.

Según las curvas de Kaplan-Meier, las portadoras de deleciones en el *EPCAM* tendrían un riesgo acumulado del 12% de presentar cáncer de endometrio hacia los 70 años, un riesgo más bajo que el asociado con otras mutaciones (55% en las portadoras de deleciones combinadas *EPCAM-MSH2*, p < 0.0001; 51% en las portadoras de mutaciones en el *MSH2*, p = 0.0006 o 34% en las portadoras de mutaciones en el *MSH6*, p = 0.0309).

Los hallazgos en conjunto sugieren que las deleciones del *EPCAM* que se extienden hasta el *MSH2* son las que con mayor frecuencia se asocian con inactivación de este último gen. El aumento del riesgo de cáncer endometrial parece depender de la localización de la deleción del *EPCAM*.

Entre los portadores de las deleciones del gen *EPCAM* se identificaron otros 16 cánceres, entre ellos, tres personas con cáncer de duodeno y cuatro con cáncer de páncreas.

### Discusión

Por primera vez se describen las características tumorales en una amplia muestra de familias con el SL, portadoras de deleciones en el gen *EPCAM*. Las mutaciones elevaron considerablemente el riesgo de cáncer colorrectal, tal como ocurre con los sujetos que presentan mutaciones en el gen *MSH2* o mutaciones que comprometen los dos genes.

Además, se comprobó un aumento del riesgo de cáncer de duodeno y de páncreas mientras que la incidencia acumulada de cáncer de endometrio hasta los 70 años fue sólo del 12%. Las tres enfermas con dicha neoplasia presentaron mutaciones del *EPCAM* cercanas al gen *MSH2*. Los hallazgos en conjunto indican que los portadores de deleciones en el *EPCAM* en las familias con el SL tienen un riesgo diferente de cáncer, en relación con la localización de la mutación.

En la serie también se comprobaron varios casos de cáncer de duodeno y de páncreas en los portadores de deleciones en el gen *EPCAM*; dichas neoplasias no suelen observarse en los sujetos con mutaciones en los genes de reparación.

Las comparaciones futuras de familias con deleciones del gen *EPCAM* y con mutaciones combinadas en los genes *EPCAM* y *MSH2* serán de gran ayuda para comprender la importancia de la inactivación del gen *EPCAM* en el aumento del riesgo de estos cánceres.

El riesgo de cáncer de endometrio hasta los 70 años de vida en la población general es del 1.6%, mientras que en las portadoras de deleciones en el *EPCAM* es del 12%; sin embargo, aun así, el riesgo es muy inferior al asociado con las mutaciones en el *MSH2* (51%) o al de las mujeres con los dos tipos de mutaciones (*MSH2* y *EPCAM*, del 55%), probablemente en relación con el patrón tisular de inactivación del *MSH2*, un fenómeno que tiene que ver con la expresión del *EPCAM* en cada tipo de tejido. Por lo tanto, añaden los expertos, es posible que el bajo riesgo de cáncer de endometrio sea atribuible al menos en parte a la escasa expresión del *EPCAM* en las células endometriales. De hecho, los hallazgos en conjunto indican que el riesgo de cáncer de endometrio en las pacientes con mutaciones en el *EPCAM* depende del tamaño y de la localización de la deleción.

Los programas de vigilancia en las familias con SL están esencialmente destinados a detectar en forma temprana los cánceres de colon y de endometrio y, muy ocasionalmente, otros tipos de tumores, por ejemplo los del tracto urinario en las personas portadoras de mutaciones en el gen *MSH2*. En opinión de los autores, sin embargo, el rastreo especial del cáncer de endometrio no parece justificado en las portadoras

de delecciones pequeñas del *EPCAM*, alejadas del promotor del *MSH2*.

En conclusión, los resultados del presente trabajo indican que los sujetos portadores de delecciones del gen *EPCAM*, asociadas con la inactivación del gen *MSH2*, tienen un riesgo significativamente mayor de presentar cáncer colorrectal; el riesgo es similar al que se observa en las personas con mutaciones en los genes *MLH1* o *MSH2*. En cambio, el riesgo de cáncer de endometrio es bajo en comparación con el que ocurre en las enfermas con las otras mutaciones asociadas con el SL. En opinión de los expertos, los resultados son de gran ayuda para la creación de protocolos adecuados de vigilancia en los portadores de delecciones en el gen *EPCAM*.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121403](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121403)

## 6 - Factores Pronósticos de la Supervivencia Libre de Progresión y de la Supervivencia General con la Terapia Dirigida con Sunitinib y con Citoquina como Tratamiento de Primera Línea en Pacientes con Carcinoma Metastásico de Células Renales

Patil S, Figlin R, Motzer R y colaboradores

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.; City of Hope Comprehensive Cancer Center, Duarte, EE.UU.

[Prognostic Factors for Progression-Free and Overall Survival with Sunitinib Targeted Therapy and with Cytokine as First Line Therapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma]

*Annals of Oncology* 22(2):295-300, Feb 2011

*En la era actual de las terapias biológicas es necesario revalidar los factores predictivos pronósticos en los pacientes con cáncer. La supervivencia libre de progresión representa una variable evolutiva importante en este contexto.*

En los pacientes con carcinoma de células renales (CCR) metastásico, los factores pronósticos son útiles para tomar decisiones terapéuticas y para el asesoramiento de los pacientes y familiares. El modelo predictivo creado en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) permite clasificar el riesgo de los pacientes con CCR: favorable, intermedio o desfavorable según el número de elementos predictivos de la supervivencia. Por ejemplo, el intervalo de menos de un año entre el diagnóstico y el inicio de la terapia sistémica, el aumento de los niveles séricos de la láctico deshidrogenasa (LDH) y del calcio (corregido), la anemia y el estado general desfavorable son factores predictivos de menor supervivencia. El modelo, señalan los expertos, fue validado en forma independiente por investigadores de la *Cleveland Clinic* y se aplicó a la evaluación de los esquemas terapéuticos con terapias dirigidas. Así, la administración de sunitinib o bevacizumab en combinación con interferón (IFN) alfa parece la opción preferida de tratamiento para los pacientes con CCR metastásico y con perfil favorable o intermedio de riesgo; en cambio, en los sujetos con pronóstico adverso, el temsirolimús representa la terapia preferida.

La disponibilidad del sunitinib y de otros agentes biológicos para el tratamiento de los pacientes con CCR metastásico en ocasiones complica la elección farmacológica, señalan los autores. En los últimos años, la supervivencia libre de

progresión (SLP) pasó a ser uno de los parámetros más importantes de evaluación en los trabajos clínicos en pacientes con esta enfermedad; en este nuevo escenario, los factores predictivos pronósticos deben ser validados nuevamente, añaden los expertos.

En la presente investigación de fase III de sunitinib respecto de IFN-alfa, los autores identifican nuevos factores pronósticos de la SLP y de la supervivencia general (SG) y los comparan con los de los modelos tradicionales de predicción del riesgo, por ejemplo, el del MSKCC.

### Pacientes y métodos

El presente estudio de fase III y multicéntrico incluyó 750 pacientes con CRR metastásico, sin tratamiento previo. Los sujetos fueron asignados a terapia con sunitinib o con IFN-alfa. Fue requisito que los participantes tuvieran enfermedad que pudiera medirse, estado general de 0 o un punto en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y función hepática, renal y cardíaca normales. La SLP representó el parámetro principal de análisis.

Los resultados de la investigación revelaron beneficios significativos en la mediana de la SLP en los pacientes asignados a sunitinib (11 meses en comparación con 5 meses, en los sujetos tratados con IFN-alfa;  $p < 0.001$ ). El tratamiento con sunitinib también mejoró la SG (mediana de 26.4 meses respecto de una mediana de 21.8 meses, respectivamente;  $p = 0.051$ ).

Los autores realizaron diferentes análisis para identificar los factores pronósticos de la SLP y de la SG; mediante modelos de regresión Cox de variables múltiples se analizaron los elementos pronósticos para cada parámetro evolutivo. Los resultados se validaron en un proceso de dos pasos con estimación *bootstrap*.

### Resultados

Un total de 375 pacientes fue asignado a cada una de las modalidades de terapia; las características basales de todos los participantes fueron similares. El 36%, 57% y 7% de los pacientes presentaba pronóstico favorable, intermedio o desfavorable, respectivamente, según el sistema MSKCC.

El modelo de variables únicas identificó 11 factores predictivos de la SLP para el sunitinib y 14 para el tratamiento con el IFN-alfa. En igual orden, se identificaron 14 y 16 parámetros predictivos de la SG. Los factores identificados incluyeron los 5 elementos pronósticos propuestos por el MSKCC (estado general, intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento, niveles séricos de la LDH y del calcio y concentración de la hemoglobina) y otras variables. Los 5 parámetros señalados predijeron la SLP y la SG en los pacientes tratados con sunitinib, mientras que el estado general no constituyó un factor predictivo significativo de la SLP entre los individuos asignados a IFN-alfa.

El modelo de variables múltiples reveló otros 5 parámetros basales asociados de manera independiente con la SLP con el sunitinib y otros 7 que predijeron la SLP en los pacientes que recibieron IFN-alfa. Las 5 variables que predijeron sustancialmente la SLP en los pacientes tratados con sunitinib fueron la concentración sérica de la LDH, 2 localizaciones metastásicas o más, ausencia de antecedente de nefrectomía, estado general y recuento de plaquetas. Las dos primeras variables también fueron predictivas de la SLP en los pacientes asignados a IFN-alfa. Los otros factores significativos en este último caso incluyeron el intervalo inferior a un año entre el diagnóstico y el tratamiento, los niveles de la hemoglobina, la presencia de metástasis ganglionares y la concentración de la fosfatasa alcalina.

Además de los 5 factores incluidos en el modelo de riesgo del MSKCC, la presencia de metástasis óseas fue un factor pronóstico adicional en términos de la SG entre los pacientes tratados con sunitinib.

El análisis de validación destinado a confirmar la utilidad de los factores pronósticos señalados confirmó que los niveles séricos de la LDH, la presencia de 2 localizaciones metastásicas o más, la ausencia de nefrectomía, el estado general y el recuento de plaquetas antes del tratamiento son factores predictivos significativos de la SLP para los pacientes que reciben sunitinib (los porcentajes de inclusión fueron del 46% al 93%). Igualmente, en el modelo de validación para los sujetos tratados con IFN-alfa, la significancia estuvo entre el 54% y el 87%.

En el caso de la SG, la coincidencia en las variables predictivas fue del 69% al 100% en la rama asignada al sunitinib y del 70% al 100% en los pacientes que recibieron IFN-alfa.

### Discusión

Los factores pronósticos son fundamentales para el diseño y la interpretación de las investigaciones y para tomar decisiones terapéuticas individuales. En la medida que se incorporan nuevos agentes, tecnologías y parámetros de evolución, los modelos predictivos deben ser revalorados. En los pacientes con CCR, las terapias disponibles en la actualidad incluyen, entre otras, el sunitinib, el temsirolimús, la combinación de bevacizumab más IFN-alfa y el tratamiento con dosis elevadas de interleuquina 2. En el presente estudio, los autores identificaron y compararon los factores pronósticos para la SLP y la SG en los pacientes con CCR metastásico tratados en el contexto de un estudio de fase III con sunitinib o con IFN-alfa como primera línea de terapia.

Los hallazgos indican que, para la SG, los factores predictivos pronósticos con ambas formas de tratamiento coinciden con los incluidos en el modelo del MSKCC. El análisis de variables múltiples para la SG reveló que 5 factores predicen la evolución con ambos tratamientos: el intervalo entre el diagnóstico y la administración de los fármacos, la concentración sérica de la LDH, los niveles séricos corregidos del calcio, la concentración de la hemoglobina y la presencia de metástasis óseas. Con excepción de esta última variable, añaden los expertos, las restantes están incluidas en los grupos de riesgo del MSKCC. Cuatro de ellos también predijeron la evolución en los pacientes tratados con IFN-alfa; en cambio, el estado general ECOG sólo predijo la SG en los sujetos que recibieron sunitinib. Asimismo, las metástasis linfáticas y el recuento absoluto de neutrófilos predijeron la evolución en los pacientes que recibieron IFN-alfa pero no en los tratados con sunitinib.

Si bien se necesitan estudios confirmatorios, la presencia de metástasis óseas como parámetro predictivo negativo de la SG es un hallazgo interesante, señalan los autores. De hecho, los trabajos previos han mostrado resultados muy contradictorios en este sentido, por motivos que aún no se conocen. Sin embargo, es probable que obedezcan, al menos en parte, a la metodología aplicada en cada estudio.

Los trabajos anteriores de factores pronósticos prestaron especial atención a los hallazgos clínicos previos al tratamiento, asociados con la SG; sin embargo, en la mayoría de los estudios más recientes, la variable principal de análisis es la SLP y no la SG. La validación de la información proporcionada por otros estudios es importante para asegurar que la asignación de las cohortes en las investigaciones actuales y futuras sea apropiada. En el presente trabajo se identificaron 5 factores pronósticos de la SLP entre los pacientes tratados con sunitinib—concentración de la LDH, ausencia de nefrectomía, estado general, 2 localizaciones con metástasis o más y recuento de plaquetas. Las diferencias en relación con los hallazgos de otras series podrían obedecer a factores metodológicos o las características de las poblaciones evaluadas. Aun así, los elementos que se identificaron en el modelo final fueron

semejantes y confirman la utilidad pronóstica del sistema del MSKCC para la valoración del riesgo. Para avanzar aún más en la identificación de factores específicos del paciente será necesario comprender mejor la biología del tumor.

En conclusión, los resultados de la presente investigación confirman que los factores considerados por el MSKCC en la predicción del riesgo de los pacientes con CCR son aplicables en la era actual de las terapias dirigidas. Cuando los estudios clínicos incluyen la SLP como variable principal de análisis, los factores predictivos pronósticos pueden ser diferentes de los que corresponden a la SG; la mejor comprensión de la biología del tumor seguramente permitirá una mejor selección de los pacientes, concluyen los expertos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/122308](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/122308)

## 7 - La Disminución de los Síntomas Depresivos se Asocia con Mayor Supervivencia en las Pacientes con Cáncer de Mama Metastásico: Análisis Secundario

Giese-Davis J, Collie K, Spiegel D y colaboradores

Stanford University School of Medicine, Stanford, EE.UU.

[Decrease in Depression Symptoms Is Associated With Longer Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis]

Journal of Clinical Oncology 29(4):413-420, Feb 2011

*En las pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente, la mejoría de la depresión en el año posterior al reclutamiento se asoció con ventajas importantes en términos de la supervivencia a largo plazo; sin embargo, por el momento no es posible establecer una causalidad.*

Diversos trabajos evaluaron los efectos de la depresión y del tratamiento de esta enfermedad en la supervivencia de los pacientes con cáncer; sin embargo, en ninguno de ellos esta variable representó un parámetro establecido de antemano. Aunque la información en conjunto es difícil de interpretar por las diferencias en el tipo de cáncer, por las definiciones de depresión y por las mediciones aplicadas, los datos sugieren que la depresión reduce la supervivencia en los pacientes con cáncer.

Un metanálisis reciente de 31 estudios prospectivos reveló un índice de mortalidad 25% mayor en los pacientes con cáncer y síntomas depresivos y una mortalidad 39% más alta en los sujetos con depresión mayor, después de considerar numerosas variables de confusión. En cambio, los trabajos de intervención más nuevos son menos concluyentes y por el momento el interrogante sigue sin respuesta.

Los trabajos que evaluaron la asociación entre el cáncer de mama (CM) y la depresión mostraron resultados contradictorios; por ejemplo, en una investigación en 24 696 pacientes de edad avanzada con CM, las mujeres con diagnóstico de depresión en el transcurso de los 2 años previos a la detección del cáncer tuvieron menor supervivencia; en un trabajo de Dinamarca, las pacientes internadas por depresión fallecieron antes. Al contrario, en una investigación en 49 pacientes con CM metastásico (CMM), la depresión no se asoció con la evolución; lo mismo ocurrió en un estudio en 297 mujeres con CM primario. Sólo unos pocos estudios analizaron los cambios de la depresión en este contexto; no obstante, la depresión mayor o crónica

se asocia mejor con la evolución en los sujetos con cáncer. La depresión que aparece en un único momento puede ser reactiva y no modificar la supervivencia.

La depresión puede afectar adversamente la evolución de los pacientes con cáncer por modificaciones en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) y por la supresión inmunológica, entre otros mecanismos; la depresión, por su parte, compromete la adhesión al tratamiento. El objetivo del presente análisis secundario fue analizar si la disminución de la depresión en pacientes con CMM mejora la supervivencia.

## Métodos

Entre 1991 y 1996 se reclutaron 125 mujeres con CMM o CM recurrente, con una puntuación de 70 o más en la escala Karnofsky. Todas las participantes completaron la *Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale* (CES-D) al inicio y a los 4, 8 y 12 meses. Las participantes fueron asignadas a un año de tratamiento activo (terapia expresiva de sostén [TES];  $n = 64$ ) o al grupo control ( $n = 61$ ). En el análisis primario se incluyeron las 101 mujeres para quienes se dispuso de al menos una evaluación en la CES-D en el seguimiento con la finalidad de conocer los efectos de las modificaciones en la depresión sobre la supervivencia. La CES-D es una escala Likert que permite detectar síntomas en la semana previa (0: rara vez a 3 puntos: la mayor parte del tiempo); incluye 20 síntomas afectivos comunes y somáticos agrupados en 13 y 7 secciones, respectivamente. El instrumento es útil para la evaluación epidemiológica de la depresión en la comunidad pero no para establecer el diagnóstico de depresión. Sin embargo, se considera que una puntuación de 16 o mayor sugiere depresión clínicamente significativa.

Se obtuvo información en relación con la evolución; la causa del fallecimiento se determinó a partir del certificado de muerte o de las historias clínicas. Las pacientes asignadas a TES recibieron sesiones grupales semanales de 1.5 hora durante al menos un año. El 53% de las pacientes del grupo control y el 55% de las mujeres del grupo de tratamiento activo también recibieron material educativo.

El análisis primario incluyó modelos de regresión Cox para determinar la influencia de los cambios en la depresión a lo largo del año sobre la supervivencia, hasta 14 años después. En los modelos también se consideraron el tratamiento, la localización geográfica y todas las interacciones. Se aplicaron análisis de Kaplan-Meier. En los análisis de sensibilidad se excluyeron las pacientes que fallecieron en el primer año y aquellas con la última evaluación de la CES-D justo antes del fallecimiento. En un tercer análisis de sensibilidad se consideraron las subescalas afectiva y vegetativa.

## Resultados

En las mujeres con una valoración de la CES-D en descenso a lo largo del año, la mediana de la supervivencia general fue de 53.6 meses ( $n = 48$ ) en comparación con 25.1 meses en las pacientes con puntajes en aumento ( $n = 53$ ). La disminución de esta herramienta en el año se asoció significativamente con mayor supervivencia a los 14 años ( $n = 101$ ; *hazard ratio* [HR]: 1.68;  $p = 0.007$ ).

En el primer análisis de sensibilidad, en el que fueron excluidas las mujeres que fallecieron en el primer año del estudio, se observaron los mismos resultados: la disminución del puntaje de la CES-D en el año se asoció con mayor supervivencia ( $n = 92$ ; HR: 1.53;  $p = 0.03$ ).

En el segundo análisis, con la exclusión de las valoraciones de la CES-D antes de la muerte, se observó el mismo fenómeno: el descenso del puntaje en la escala en el año se acompañó de una supervivencia sustancialmente mayor ( $n = 93$ ; HR: 1.54;  $p = 0.03$ ). En opinión de los autores, estas observaciones parecen descartar que los resultados tengan que ver con la muerte precoz o con el sesgo asociado con la depresión preterminal.

En el último análisis de sensibilidad en el que se consideraron las dos subescalas de la CES-D, nuevamente se constató una asociación importante entre cada una de las subescalas al año y la mayor supervivencia (escala afectiva:  $n = 101$ , HR: 2.72,  $p = 0.005$ ; escala vegetativa:  $n = 101$ , HR: 2.65,  $p = 0.006$ ).

La pendiente de cambio del puntaje de la CES-D en el año no estuvo influenciada por la edad en el momento de la asignación, la edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica, el intervalo libre de enfermedad, el intervalo entre las metástasis y el reclutamiento, los años de educación, la raza, los ingresos económicos, el estado de los receptores de estrógenos, la quimioterapia, la terapia hormonal, las localizaciones de las metástasis, por el estado general o el uso de corticoides y antidepresivos. En cambio, se comprobó una interacción importante con el estado civil ( $n = 101$ ;  $p = 0.03$ ): las mujeres casadas del grupo control presentaron mayor depresión al cabo del tiempo; lo opuesto ocurrió en las pacientes que no estaban casadas y en el grupo de tratamiento activo. En función de estos resultados sustanciales, el estado civil se incorporó en el modelo final; nuevamente, la disminución del puntaje de la CES-D en el año predijo significativamente una mayor supervivencia en la ecuación que incluyó el estado civil ( $n = 101$ ; HR: 1.80;  $p = 0.007$ ). La CES-D basal no ejerció una influencia sustancial sobre la supervivencia a los 14 años ( $n = 125$ ; HR: 0.98;  $p = 0.11$ ).

## Discusión

Los resultados de la presente investigación indican que la disminución de los síntomas depresivos en el transcurso del año predice una mayor supervivencia a los 14 años en las mujeres con CMM o CM recurrente. Las pacientes con mejoría de la depresión tuvieron una supervivencia significativamente mayor en comparación con aquellas en quienes la depresión se agravó. El tiempo de supervivencia fue considerablemente mayor en las mujeres que presentaron mejoría de la depresión, tal como lo sugirió una investigación previa que evaluó las consecuencias de la depresión sobre la mortalidad por enfermedad cardíaca.

Sin embargo, en el presente trabajo, la TES no tuvo una influencia decisiva en este contexto. El beneficio sobre la supervivencia se comprobó en todas las mujeres con mejoría de la depresión, un hallazgo que sugiere que esta enfermedad se correlaciona en forma inversa con la supervivencia y que cualquier intervención en este sentido podría ser beneficiosa. Más aún, la utilización de fármacos antidepresivos no se asoció sustancialmente con el cambio en la depresión. Los análisis de sensibilidad y las curvas de Kaplan-Meier indican que las desventajas en la supervivencia no obedecen a la depresión en la fase preterminal ni a los síntomas vegetativos; en cambio, parecen reflejar las consecuencias de los cambios en la depresión afectiva y somática en el transcurso del año, sobre la mortalidad entre los 2 y los 14 años.

Un hallazgo particularmente interesante del estudio señaló que la disminución de la depresión en el primer año de intervención predijo la supervivencia muchos años después; la observación confirmó que la aplicación de múltiples mediciones de depresión predice mejor la evolución a largo plazo. De hecho, las valoraciones regulares permitirían determinar si la depresión refleja un estado agudo o un rasgo crónico; esta característica, por el contrario, complica la comparación con los resultados de los trabajos anteriores.

En un estudio previo, los autores encontraron trastornos en la regulación del cortisol en las mujeres con CMM: las alteraciones en la producción matutina de esta hormona se asociaron con menor supervivencia. Cada vez existen más indicios de que las alteraciones en la regulación del sistema del cortisol son habituales en los pacientes con depresión. Los

niveles alterados de esta hormona podrían reflejar un trastorno en la respuesta a la inflamación crónica, una situación que puede agravarse en presencia de depresión.

La información en conjunto sugiere que las pacientes con CMM presentan un estado de resistencia a los glucocorticoides, tal vez como consecuencia de alteraciones importantes en la red de las citoquinas inflamatorias. Asimismo, la depresión compromete aún más la funcionalidad del eje HHA, conectado a su vez con diversas citoquinas. La dexametasona, un componente habitual del tratamiento antitumoral, también podría tener consecuencias fisiopatológicas relevantes en este sentido. La mejoría de la depresión podría reducir la inflamación y la sintomatología.

Sin embargo, las correlaciones observadas no implican una causalidad y se requieren más estudios para establecer conclusiones firmes al respecto. Aun así, los resultados sugieren fuertemente que si bien la depresión es una respuesta esperable después del diagnóstico, su persistencia puede asociarse con efectos muy desfavorables. Las investigaciones venideras deberán analizar las consecuencias de los cambios en la depresión sobre la supervivencia y otros indicadores fisiológicos. Mientras tanto, concluyen los expertos, se dispone de numerosas estrategias para tratar la depresión, que podrían ser de gran ayuda para mejorar la evolución de las mujeres con CM avanzado.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122272](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122272)

## 8 - La Búsqueda de una Mejor Terapia Sistémica contra el Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas: Opciones Actuales

Früh M

Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Suiza

[The Search for Improved Systemic Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer - What Are Today's Options?]

Lung Cancer, 72(3):265-270, Jun 2011

*El autor presenta una revisión acerca de los avances en el tratamiento sistémico del cáncer pulmonar de células no pequeñas centrado en las terapias dirigidas, la terapia de mantenimiento y la resistencia a estos tratamientos.*

La supervivencia a 5 años de los nuevos casos de cáncer de pulmón (CP) es inferior al 15%. En la actualidad, las decisiones terapéuticas sobre el CP están comenzando a realizarse sobre la base de los marcadores biológicos (MB), los cuales son características mensurables en forma objetiva que indican un proceso normal o patológico, o bien una respuesta a algún tratamiento. Un ejemplo exitoso de la creación rápida de medicamentos basados en MB fue el crizotinib, un inhibidor de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), como consecuencia de la detección de la mutación del gen *EML4-ALK* en ciertos pacientes con CP. No obstante, se han encontrado pocos objetivos moleculares con impacto significativo. Los autores comentan que sólo se efectuó el análisis molecular de los casos en menos del 8% de los últimos 500 ensayos clínicos. Además, señalan que distintas terapias biológicas han fracasado en ensayos importantes de fase III. El objetivo de esta revisión consistió en brindar un panorama actualizado sobre el tratamiento sistémico del CP de células no pequeñas (CPCNP).

## Avances en el tratamiento sistémico del CP

En un metanálisis efectuado sobre 16 ensayos aleatorizados que comprendieron 2 714 pacientes se demostró que la quimioterapia (QMT) aumenta en forma significativa la supervivencia global y el índice de supervivencia durante el primer año de la enfermedad. Cuatro de estos estudios fueron realizados sobre esquemas con un solo fármaco que no incluían a los derivados del platino; otros comparaban combinaciones con estos agentes o sin ellos, y sólo algunos trabajos incluían como parte de su análisis al índice de supervivencia del primer año. Sólo los metanálisis más extensos pudieron detectar pequeñas diferencias entre los distintos esquemas de QMT, que suelen ser mínimas desde el punto de vista clínico, por lo que el esquema se escoge sobre la base de su toxicidad y de las preferencias del paciente. Tradicionalmente se consideró que a los sujetos > 70 años se les realizaba QMT con un solo agente. Sin embargo, en un ensayo se demostró que con la combinación de carboplatino y paclitaxel se obtenía una diferencia de 4.1 meses en la supervivencia global frente a la monoterapia, pero con un mayor costo como consecuencia de la toxicidad. Los autores sintetizan que con los diferentes esquemas de fármacos citotóxicos se obtuvieron resultados semejantes y afirman que los nuevos agentes para QMT presentan un perfil de toxicidad más aceptable, con lo que se obtuvieron mejores resultados.

El pemetrexed es un agente que inhibe 3 enzimas del metabolismo del ácido fólico. Al indicarlo como droga de segunda línea se observó que, si bien su eficacia es similar a la del docetaxel, posee un mejor perfil de toxicidad y una incidencia de neutropenia febril significativamente menor (1.9% frente a 12.7%;  $p < 0.001$ ).

En un análisis retrospectivo de los datos de ese estudio, se demostró una interacción significativa entre la variante histológica y la evolución de los pacientes, ya que los enfermos con histología no escamosa (CPNE) que recibieron pemetrexed presentaron índices significativamente mejores de supervivencia global y libre de enfermedad. Esta misma dependencia de la eficacia del tratamiento en función de la histología se describió en el mayor estudio de fase III efectuado para esta indicación hasta la fecha ( $n = 1\ 725$ ), en el cual la combinación de cisplatino y pemetrexed se asoció con una supervivencia global superior a la observada con la asociación de cisplatino y gemcitabina en pacientes con tumores no escamosos. En relación con la toxicidad de grados 3-4, para todas las variables se observaron mejores resultados con las combinaciones con pemetrexed, con la excepción de las náuseas (7.2% contra 3.9%). Sobre la base de estos hallazgos, el pemetrexed se ha convertido en un tratamiento de primera elección, tanto en combinación con cisplatino para el esquema de primera línea y como monoterapia de segunda línea en sujetos con CPCNP de histología no escamosa.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se une y neutraliza la actividad biológica del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Cuando se lo utilizó en los pacientes con CP de células escamosas se observó una incidencia elevada de hemorragias graves por lo que se desistió de la indicación. En 2 ensayos aleatorizados de fase III se comprobó que mejora el índice de respuesta y la supervivencia libre de progresión cuando se lo asocia con la QMT de primera línea con carboplatino y paclitaxel o cisplatino y gemcitabina en los sujetos con CPNE en estadios avanzados. Sólo con el primer esquema se halló una mayor supervivencia (12.3 frente a 10.3 meses;  $p = 0.013$ ). Los autores advierten que la supervivencia superior al año se observó en una muestra que incluyó una mayor proporción de casos en estadio IIIB, en los pacientes que recibieron otros tratamientos posteriores o en quienes presentaban mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y, por lo tanto, se les indicaron inhibidores específicos. Con la exclusión de los individuos con

CP de células escamosas, sólo se registró un 1.5% de complicaciones hemorrágicas graves. En otro trabajo se verificó que con la QMT con bevacizumab los pacientes con adenocarcinoma presentaban una supervivencia en promedio 4 meses mayor frente a las otras histologías. Se postuló que los inhibidores del receptor para el VEGF evitan la movilización de células angiogénicas provenientes de la médula ósea inducida por los taxanos, lo que amplificaría el efecto antineoplásico en comparación con los esquemas que contienen gemcitabina y aumentaría la supervivencia global. En la actualidad no existe un MB que sea predictivo de la eficacia del bevacizumab y es probable que su efecto más importante sea sobre la angiogénesis. Se cree que la aparición de hipertensión durante la QMT con los inhibidores del sistema del VEGF es un factor pronóstico de una mejor supervivencia. El bevacizumab, en combinación con los derivados del platino, es una opción terapéutica para los pacientes con CPNE con un estado funcional 0-1.

El cetuximab es un anticuerpo dirigido contra el EGFR. En un ensayo de fase III se encontró que la combinación de este agente con cisplatino y vinorelbina mejoró el índice de respuesta y la supervivencia global de los sujetos con CPCNP con expresión de EGFR detectada por inmunohistoquímica, en forma independiente del subtipo histológico. Además, en este estudio se incluyeron participantes con estado funcional 2, lo que permitiría generalizar aún más sus resultados. Se encontró que los pacientes que manifestaban una erupción acneiforme durante el primer ciclo presentaban una supervivencia significativamente mayor (8.8 frente a 15.9 meses,  $p < 0.001$ ); no obstante, se ignora el significado de este hallazgo. Si bien en un metanálisis se observó que este agente es eficaz, en los ensayos de fase III no se obtuvieron beneficios sustanciales sobre la supervivencia ni sobre el estado funcional de los pacientes, en forma independiente de la presencia de expresión del EGFR. Este agente no fue aprobado en Europa.

### Terapia de mantenimiento

Luego de múltiples estudios previos en los que se investigó la duración óptima del tratamiento de primera línea, se concluyó que la duración más apropiada sería de 4 a 6 ciclos de QMT. Los autores aclaran que el concepto de terapia de mantenimiento se aplica para el esquema que se indica entre 4 y 6 semanas después del esquema inicial y con drogas de segunda línea. Si bien en 2 trabajos menores se comprobó que sólo pudieron mejorar el estado funcional con docetaxel o erlotinib luego de una línea con derivados del platino y gemcitabina, se publicaron 2 ensayos que demostraron que esta estrategia incrementa la supervivencia. Uno de ellos lo verificó en pacientes sin progreso de la enfermedad que fueron tratados con pemetrexed sólo como droga de mantenimiento; el incremento de la supervivencia fue de 5.2 meses en los pacientes con CPNE. El segundo ensayo fue aleatorizado y reclutó 900 sujetos que recibieron erlotinib o placebo y, si bien hallaron una mejoría de menor magnitud, encontraron que sólo se beneficiaron quienes se mantenían estables tras el primer ciclo de QMT. Destacan que en ambos ensayos hubo un bajo índice de cruce de grupos, por lo que consideran que no pueden atribuir estos resultados a la indicación de una segunda línea de QMT.

No ha sido posible demostrar hasta ahora que el mantenimiento del tratamiento con los fármacos empleados en la terapia de primera línea se asocie con beneficios en términos de la supervivencia. Por otra parte, advierten que el uso de QMT en los pacientes cuyo estado funcional es  $> 1$  puede ser perjudicial. En síntesis, los esquemas de mantenimiento con pemetrexed y erlotinib son opciones terapéuticas para las que se demostraron beneficios en cuanto a la supervivencia en los ensayos de fase III; no obstante, aún no se establecieron las ventajas de la QMT de mantenimiento

inmediata frente a la diferida. En varios ensayos se está evaluando actualmente el papel de la terapia de mantenimiento en diferentes contextos clínicos, como la utilidad del pemetrexed como tratamiento de mantenimiento después de su uso como estrategia de primera línea (estudio PARAMOUNT).

Se descubrió que los pacientes que portan una mutación activadora del EGFR (10% de los casos) se benefician significativamente con los inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ). En diferentes trabajos prospectivos, sobre más de 1 500 casos con la mutación descrita se comprobó que el índice de respuesta se incrementa del 55% al 82% y la supervivencia libre de progresión, de 9.4 a 13.2 meses. En otro estudio que reclutó más de 1 200 pacientes de origen asiático se comparó la terapia de primera línea con carboplatino y paclitaxel con el uso de gefitinib en los pacientes no fumadores o fumadores leves con diagnóstico de adenocarcinoma. Se observó que quienes no portan la mutación del EGFR presentaron un menor índice de respuesta y supervivencia libre de progresión en respuesta al gefitinib que los individuos portadores. Los autores aclaran que no observaron diferencias en la supervivencia global debido al elevado índice de cruce de grupos. Estos resultados fueron confirmados por otros estudios prospectivos aleatorizados en los pacientes portadores. Uno de ellos incluía una importante proporción de mujeres y sujetos no fumadores, quienes tienen una mayor probabilidad de presentar la mutación. Se propuso que la mejor opción de primera línea para estos pacientes consiste en la indicación de ITQ dada la mejora de la calidad de vida y la tolerancia a la terapia. Además, se observó que el tratamiento es factible en pacientes con un estado funcional deteriorado y en los ancianos.

Los enfermos que presentan la mutación del EGFR y son resistentes a los ITQ representan un desafío terapéutico. Este cuadro se define como la aparición de crecimiento tumoral tras 6 meses de tratamiento y haber recibido los ITQ en los últimos 30 días. No existen estudios sobre este aspecto. Sin embargo, a una serie de 106 portadores de la mutación se le efectuó QMT de mantenimiento con ITQ luego de la progresión con el uso de ITQ solos; estos enfermos presentaron una supervivencia mediana de 16 meses tras la aparición de la resistencia adquirida. Esta puede asociarse con una mutación secundaria, llamada T790M, en el 50% de los sujetos durante el crecimiento tumoral, y con la amplificación del protooncogén MET que se vincula con el Erb y la activación de la fosfatidilinositol 3 quinasa en el 20% al 30% de los casos. Estos genes pueden estar presentes antes del tratamiento con los ITQ, por lo que los agentes que evitan estos mecanismos también podrían emplearse durante el primer ciclo de QMT. Se elaboraron 2 agentes contra la resistencia mediada por la mutación T790M. El afatinib es un fármaco que, administrado por vía oral, inhibe en forma irreversible al EGFR y al HER2. El neratinib inhibe a distintos subtipos del ErbB y se está evaluando como droga de primera línea en los portadores de la mutación del EGFR. También se crearon anticuerpos monoclonales contra el MET y estrategias paralelas como la inhibición de las vías del mTOR o los inhibidores de la fosfatidilinositol 3 quinasa.

### Conclusiones

Los autores concluyen que en forma reciente se ha avanzado hacia un tratamiento personalizado del CP y que la investigación debería dirigirse hacia la individualización del tratamiento sobre la base de las características moleculares del tumor. Esto requiere de estudios multicéntricos ya que algunos de los MB conocidos presentan una prevalencia inferior al 5% de los CP.



Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

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

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://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

## Novedades seleccionadas

### 9 - Analizan la Eficacia y la Seguridad de la Terapia Sistémica Primaria con Trastuzumab sin Antraciclinas en Pacientes con Cáncer de Mama

Gulu S, Legard M, Coudet B y colaboradores

*Annals of Oncology* 22(2):321-328, Feb 2011

El tratamiento de primera línea para las mujeres con cáncer de mama (CM) localmente avanzado es la quimioterapia sistémica primaria (QSP), destinada a reducir el tamaño del tumor. De esta forma, es posible la cirugía conservadora. La respuesta del tumor puede evaluarse en forma clínica y anatomopatológica; la respuesta patológica completa (RPC) representa un marcador de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de la supervivencia general (SG).

En el presente trabajo, los autores comunican la evolución a largo plazo de 135 mujeres con CM en estadio II/III y sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), tratadas con trastuzumab en combinación con docetaxel o con docetaxel más carboplatino.

Diversos estudios han demostrado una asociación entre la sobreexpresión del HER2 y la evolución desfavorable; esta correlación parece reversible, al menos en parte, con el tratamiento con trastuzumab, un agente que mejora la supervivencia en comparación con la quimioterapia estándar en las mujeres con CM HER2+. El agente se asocia con un perfil aceptable de tolerancia, especialmente en las pacientes que no son tratadas con antraciclinas.

Se evaluaron dos cohortes de mujeres tratadas con QSP a base de trastuzumab; la RPC fue el parámetro principal de análisis. La primera población abarcó 64 mujeres que recibieron trastuzumab (4 mg/kg el primer día, seguidos de 2 mg/kg por semana) y con docetaxel cada 3 semanas en 6 ciclos, antes de la cirugía (T + D). Las últimas 25 mujeres de la serie recibieron terapia adyuvante con trastuzumab en dosis de 8 mg/kg el primer día, seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas luego de la intervención.

La segunda cohorte abarcó 70 pacientes tratadas con trastuzumab, docetaxel más carboplatino (trastuzumab en dosis de 4 mg/kg el primer día, seguidos de 2 mg/kg por semana más docetaxel y carboplatino durante 6 ciclos antes de la cirugía [T + D + C]). Luego de la intervención se administró trastuzumab cada 3 semanas como terapia adyuvante.

Todas las mujeres fueron sometidas a cirugía con disección de los ganglios linfáticos; la radioterapia se utilizó según el protocolo de la institución. La terapia hormonal posquirúrgica se realizó en forma sistemática en todas las pacientes con tumores con expresión de receptores hormonales. Se calculó la supervivencia libre de recaídas (SLR): intervalo entre la fecha del diagnóstico histológico y la primera recurrencia (local, regional o metastásica) o la muerte. La SG fue el período que transcurrió entre el diagnóstico histológico y el fallecimiento.

La evolución se estimó con curvas de Kaplan-Meier y se comparó con pruebas del orden logarítmico. Se realizaron modelos Cox de variables únicas y múltiples con el objetivo de calcular los *hazard ratios* (HR); para optimizar el nivel de predicción se aplicó el método de Backward.

Un total de 135 mujeres pudieron ser controladas durante períodos prolongados. El 47.4% recibió terapia neoadyuvante con T + D, en 25 de ellas también se indicó terapia adyuvante con trastuzumab luego de la cirugía, mientras que el 52.6% recibió tratamiento neoadyuvante con

T + D + C; 66 de ellas también recibieron terapia adyuvante posquirúrgica con trastuzumab.

En la totalidad de la población, el índice general de RPC con carcinoma residual *in situ* o sin carcinoma (Chevallier grado 1/2) fue del 39.39% (52 de 132). En 128 mujeres se dispuso de información sobre la cirugía; en 82 pacientes (64%), la intervención pudo ser conservadora.

La mediana del seguimiento fue de 48.3 meses; durante este período, 33 pacientes (24.44%) tuvieron recurrencia de la enfermedad. A los 48 meses, el índice de SLR fue del 73.2%. En el modelo Cox de variables únicas, la SLR no estuvo afectada por el tipo de quimioterapia neoadyuvante ( $p = 0.27$ ), por el grado Scarff-Bloom-Richardson (SBR;  $p = 0.68$ ), por el estado hormonal ( $p = 0.10$ ), por el tamaño del tumor ( $p = 0.68$ ) ni por el grado Chevallier ( $p = 0.07$ ).

El tratamiento adyuvante con trastuzumab afectó favorablemente la SLR (HR: 0.49;  $p = 0.046$ ), mientras que la invasión ganglionar modificó en forma adversa la evolución (HR: 2.47;  $p = 0.01$ ). Los modelos de variables múltiples confirmaron que el compromiso ganglionar influyó desfavorablemente en la SLR (HR: 2.8;  $p = 0.0052$ ).

Durante el seguimiento, 13 mujeres (9.92%) fallecieron como consecuencia del tumor. A los 48 meses, el índice de SG fue del 91.87%. La SG no estuvo afectada por el tipo de terapia neoadyuvante ( $p = 0.158$ ), por el grado SBR ( $p = 0.27$ ), por el estado de los receptores ( $p = 0.08$ ), por el tamaño del tumor ( $p = 0.92$ ), por el grado Chevallier ( $p = 0.38$ ) ni por la terapia adyuvante con trastuzumab ( $p = 0.21$ ). La invasión ganglionar afectó la SG de manera adversa (HR: 4.91;  $p = 0.0095$ ).

La toxicidad cardiológica fue mínima; 3 pacientes presentaron disminución asintomática y reversible de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El tratamiento, por lo general, fue bien tolerado. La neutropenia febril fue más común con el tratamiento con T + D en comparación con la terapia con T + D + C.

La QSP es cada vez más utilizada en las mujeres con CM operable con la finalidad de conservar la mama. En las pacientes con tumores que expresan HER2, la terapia a base de antraciclinas y trastuzumab es superior a los esquemas sin este último agente, en términos de la respuesta clínica y patológica y de la supervivencia. Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento con trastuzumab sin antraciclinas, en combinación con docetaxel o con docetaxel más carboplatino, también es útil en las mujeres con tumores con sobreexpresión del HER2; la RPC fue superior al 39%. Más aún, señalan los autores, después de 6 ciclos de QSP a base de trastuzumab se lograron índices favorables de SLR (73.2%) y de SG (91.9%).

Aunque los resultados coinciden con los de trabajos anteriores, ninguno de ellos comunicó los resultados a largo plazo. Además, añaden los expertos, los resultados indican que la quimioterapia sin antraciclinas también es eficaz y que se asocia con un perfil muy favorable de toxicidad (sólo 3 mujeres presentaron deterioro de la función cardíaca).

Desde los primeros trabajos es sabido que la toxicidad cardíaca a causa del trastuzumab se produce esencialmente en las mujeres que también reciben antraciclinas. Sin embargo, la quimioterapia sin éstas, tal como se utilizó en la presente investigación, no puede considerarse un esquema estándar, ya que la combinación de antraciclina más taxanos se asocia con los mejores resultados a largo plazo.

Según los resultados del estudio, el trastuzumab conferiría beneficios en términos pronósticos. Los análisis de variables múltiples indicaron que la SLR fue menor en las mujeres con persistencia del compromiso ganglionar, en tanto que otros

trabajos revelaron que la invasión ganglionar representa un factor negativo para la supervivencia.

En conclusión, los hallazgos del presente trabajo en mujeres con CM HER2+ en estadio II o III, seguidas por períodos prolongados, revelan que la QSP a base de trastuzumab sin antraciclina, con docetaxel o con docetaxel más carboplatino, es eficaz, segura y se asocia con índices aceptables de RPc, de SLR y de SG. Estas alternativas terapéuticas, añaden los expertos, deberían ser comentadas con las pacientes que presentan contraindicaciones para el tratamiento con antraciclina, concluyen los expertos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122305](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122305)

## 10 - Describen el Perfil de Seguridad y el Uso de Recursos en Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Tratados con Pemetrexed

Novello S, Pimentel J, Paz-Ares L y colaboradores

*Journal of Thoracic Oncology* 5(9):1602-1608, Oct 2010

En la mayor parte de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), el diagnóstico se efectúa en presencia de enfermedad localmente avanzada (estadio IIIB) o con metástasis (estadio IV). En estos contextos, la quimioterapia de elección está constituida por una combinación de cisplatino o carboplatino con un citotóxico de tercera generación (pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, irinotecán o un taxano). En los sujetos con un CPCNP no escamoso, puede agregarse bevacizumab a estos dobletes basados en derivados del platino.

La eficacia y la tolerabilidad del pemetrexed han sido demostradas en la terapia del mesotelioma no resecable y se lo considera una de las alternativas terapéuticas de primera elección en combinación con el cisplatino para el CPCNP no escamoso en estadios avanzados. Esta indicación se fundamenta en los resultados de un estudio de fase III en el cual se comparó la asociación de pemetrexed y cisplatino con la combinación de gemcitabina y cisplatino en sujetos con CPCNP no escamoso sin quimioterapia previa. En ese ensayo se verificó la no inferioridad de la combinación con pemetrexed, en el contexto de mejores índices de tolerabilidad y de utilización de recursos.

En el presente estudio, los autores se propusieron el análisis de los datos del perfil de seguridad y del uso de recursos del mismo protocolo, en función de la histología.

Se obtuvo información de un estudio de fase III aleatorizado y abierto en el cual se comparó la quimioterapia con pemetrexed y cisplatino con un doblete de cisplatino y gemcitabina en individuos con CPCNP en estadio IIIB o IV con estado general adecuado.

En ese protocolo se había dividido de modo aleatorio a los participantes para recibir ya sea pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) sucedido de cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) en el día 1 o bien gemcitabina (1 250 mg/m<sup>2</sup>) en los días 1 y 8 en asociación con cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) en el día 1. Ambos esquemas se administraron cada 3 semanas hasta completar un máximo de 6 ciclos. Se emplearon como terapias complementarias la profilaxis con dexametasona y el suplemento con ácido fólico y vitamina B12.

La evaluación de la seguridad y el uso de recursos se llevaron a cabo en cada uno de los ciclos y después de 30 días de la finalización del estudio. Se incluyeron datos acerca

del uso concomitante de medicamentos, transfusiones e internaciones provocadas por los efectos adversos del tratamiento. Los resultados de la histología del CPCNP se clasificaron en 4 categorías (adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de grandes células, otros). Para el análisis del uso de recursos y de los efectos adversos, se consideraron 2 grandes categorías histológicas (carcinoma escamoso y tumores no escamosos). Los datos se procesaron con pruebas estadísticas específicas.

Se incluyeron en el estudio 1 725 pacientes, de los cuales 862 recibieron un doblete de pemetrexed y cisplatino, mientras que los 863 restantes fueron tratados con la combinación de gemcitabina y cisplatino. Los análisis de seguridad se completaron en el 97.3% y el 96.2% de los integrantes de los respectivos subgrupos. Los autores recuerdan que las características iniciales de los pacientes fueron similares tanto entre ambos grupos de tratamiento como entre los sujetos con carcinoma escamoso u otra variante histológica.

La media de la intensidad de dosis relativa fue similar para todos los pacientes, con una diferencia aproximada del 1% para los grupos definidos por la histología para un esquema terapéutico dado. Según los expertos, la media de la intensidad de la dosis de gemcitabina fue menor que la del pemetrexed (85.8% y 94.8%, en el mismo orden) para toda la cohorte de estudio. Se describió una diferencia similar en la media de la intensidad de la dosis de cisplatino en los sujetos que recibieron un doblete con gemcitabina en comparación con lo observado en los pacientes tratados con un esquema con pemetrexed (93.5% y 95%, en orden respectivo).

Por otra parte, los investigadores afirman que no se reconocieron diferencias en la incidencia de efectos tóxicos de grado 3 o 4 entre los grupos definidos por la histología. Agregan que la incidencia de neutropenia, trombocitopenia y neutropenia febril fue significativamente menor para los individuos que recibieron pemetrexed y cisplatino, tanto para ambos grupos definidos por la histología como para la totalidad de la cohorte de estudio. Se menciona que la incidencia de anemia resultó significativamente menor en los individuos con variantes histológicas no escamosas que recibieron un doblete con pemetrexed en comparación con aquellos sujetos tratados con gemcitabina, en forma similar a lo descrito en todo el grupo de estudio.

Cuando se consideró a la totalidad de la cohorte de estudio, se verificó que la anorexia y las náuseas fueron significativamente más frecuentes entre los individuos medicados con pemetrexed y cisplatino. La incidencia de vómitos fue similar para ambas formas de tratamientos y para los 2 grupos definidos por la histología.

En relación con la mortalidad, se describe que la tasa global fue del 7%. La cantidad de casos atribuidos a toxicidad vinculada con el tratamiento fue del 1% (n = 9, de los cuales 6 correspondían a variantes histológicas no escamosas) en los individuos que recibieron pemetrexed y cisplatino y del 0.7% (n = 6, todos ellos con CPCNP no escamoso) en los pacientes tratados con el doblete que incluía gemcitabina.

Asimismo, los autores manifiestan que la necesidad de utilización de factores estimulantes de colonias y medicamentos estimuladores de la eritropoyesis resultó significativamente menor en los sujetos medicados con pemetrexed, con la excepción de los estimulantes de colonias en los pacientes con carcinoma escamoso. El uso de antieméticos y antibióticos fue similar para todos los subgrupos, con la excepción del mayor uso de antieméticos en los enfermos con carcinoma escamoso que recibieron un doblete con pemetrexed (p = 0.040). En cambio, la necesidad de transfusiones se consideró significativamente menor en los

participantes medicados con pemetrexed, en forma independiente del subtipo histológico.

Por el contrario, la tasa de hospitalizaciones atribuidas a los efectos adversos alcanzó niveles similares para ambos grupos de tratamiento y no se observaron diferencias relacionadas con la variante histológica. Las internaciones relacionadas con los efectos adversos de la quimioterapia constituyeron menos de la mitad del total de hospitalizaciones y fueron levemente menores en los sujetos medicados con pemetrexed cuando se consideró a la cohorte completa y a los pacientes con carcinoma escamoso. Sin embargo, la proporción de casos fue mayor para los individuos con variantes histológicas no escamosas que utilizaron pemetrexed en comparación con los que fueron tratados con gemcitabina.

En un análisis predefinido de los datos de un estudio aleatorizado de no inferioridad en el cual se compararon los resultados de un tratamiento con pemetrexed y cisplatino con un doblete de cisplatino y gemcitabina en sujetos con CPCNP, se verificó que los pacientes con un tumor no escamoso presentaban una mejoría significativa de la supervivencia cuando recibían pemetrexed. Por el contrario, los pacientes con carcinoma escamoso se caracterizaron por una menor supervivencia cuando eran tratados con un doblete con pemetrexed en comparación con la terapia con gemcitabina y cisplatino. Así, se observaron efectos diferenciales del tratamiento en función de la histología. Si bien aún no se ha definido la causa de este efecto de la terapia con pemetrexed, se especula que se fundamenta en la biología de los CPCNP.

Los investigadores mencionan que este efecto diferencial se ha demostrado para los parámetros de eficacia, si bien no se dispone de análisis previos en relación con la seguridad y la utilización de recursos. En el presente ensayo, la terapia con pemetrexed y cisplatino se asoció con un mejor perfil de seguridad y una menor utilización de recursos en toda la cohorte de estudio, expresada en una menor incidencia de toxicidad hematológica y neutropenia febril. Del mismo modo, los individuos tratados con pemetrexed y cisplatino requirieron un número significativamente menor de transfusiones y de estimulantes de la eritropoyesis y de las colonias de macrófagos y granulocitos. La ausencia de diferencias en el uso de antieméticos podría atribuirse a la indicación adecuada de profilaxis en ambos grupos de tratamiento.

Se destaca que el perfil favorable de toxicidad del doblete de pemetrexed y cisplatino se observó en todo el grupo de estudio. De la misma manera, la reducción en el uso de recursos fue similar para ambas variantes histológicas. Las características de la enfermedad, el número de ciclos administrados, la incidencia de toxicidad de grado 3 o 4, el uso concomitante de otros medicamentos y la tasa de hospitalización se consideraron similares a las descritas para la totalidad de la cohorte de estudio. Asimismo, tanto el patrón de seguridad como la utilización de recursos no presentaron variantes regionales en los 26 países participantes.

Los expertos hacen hincapié en que los resultados de esta evaluación permiten suponer que el perfil de seguridad y de utilización de recursos obedecen a características individuales de tolerabilidad de los pacientes, por lo cual no atribuyen estos datos a la biología tumoral. En este contexto, consideran la necesidad de nuevos análisis en función de los resultados de la histología de otros estudios de fase III con pacientes con CPCNP avanzado. Aunque se han identificado

diferencias en la supervivencia en los sujetos con CPCNP no escamoso tratados con pemetrexed, la seguridad y el uso de recursos no parece depender de la variante histológica. De esta manera, los autores concluyen que la terapia con pemetrexed y cisplatino se asocia con un perfil favorable de seguridad y utilización de hemoderivados y medicamentos concomitantes en forma independiente del tipo histológico.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/119673](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/119673)

## 11 - Efectos Neurocognitivos y Calidad de Vida de la Radioterapia Craneal como Profilaxis en el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Localmente Avanzado

Sun A, Bae K, Choy H y colaboradores

*Journal of Clinical Oncology* 29(3):279-286, Ene 2011

En los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado, el agregado de la quimioterapia a la radioterapia o a la cirugía mejora la supervivencia y reduce el riesgo de metástasis extracraniales a distancia. Sin embargo, la elevada incidencia de metástasis cerebrales (MC) no se modifica; en consecuencia, en la actualidad, las MC son causa importante de fracaso terapéutico.

Un trabajo reciente realizado por el *Radiation Therapy Oncology Group* evaluó el efecto de la radioterapia craneal como profilaxis (RCP) en los pacientes con CPCNP en estadio III; esta estrategia se asoció con la disminución significativa de un 18% a un 7.7% del riesgo de MC al año. En cambio, no se encontraron diferencias sustanciales en la supervivencia general (SG) o la supervivencia libre de enfermedad (SLE) al año.

Las MC se asocian con consecuencias muy desfavorables para el paciente en términos neurocognitivos y de la calidad de vida (CV). La RCP, si bien podría reducir el riesgo de MC, también se acompaña de toxicidad elevada y de deterioro de la funcionalidad cognitiva y de la CV. Por lo tanto, en la presente investigación los expertos analizaron estos aspectos en particular en pacientes con CPCNP que reciben RCP, en el contexto de un estudio de fase III.

La investigación tuvo un diseño multicéntrico, de fase III, prospectivo y aleatorizado en pacientes con CPCNP en estadio IIIA/B, sin progresión de la enfermedad después de completado el tratamiento definitivo. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a RCP (dosis total de 30 Gy en 15 fracciones, una vez por día) o a observación. El parámetro principal de análisis fue la SG y las variables secundarias de análisis incluyeron la SLE, la incidencia de MC, la función neurocognitiva y la CV. La funcionalidad cognitiva y la CV se valoraron al inicio y a los 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 y 48 meses.

La función cognitiva se evaluó con la *Mini-Mental Status Examination* (MMSE), el *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLT) y con la *Activity of Daily Living Scale* (ADLS). La MMSE es un instrumento de fácil aplicación que permite identificar la demencia leve, el HVLT es una herramienta útil para valorar la memoria y la ADLS brinda información adicional en relación con los cambios en la funcionalidad día a día, un aspecto que no puede conocerse mediante la MMSE, el HVLT o el examen físico.

La CV se valoró con el *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life QLQ-C30*

*Questionnaire* (QLQ-C30) y con el BN20 (*brain module*). El QLQ-C30 y el BN20 son instrumentos confiables que han sido validados en pacientes con gliomas recurrentes; por su parte, el QLQ-C30 también ha sido muy útil en la evaluación de pacientes con cáncer de pulmón, de mama, ovario y de cabeza y cuello. El BN20 es una herramienta adicional, especialmente útil en los pacientes con tumores cerebrales. En el análisis estadístico se aplicó el índice de cambio confiable (*reliable change index*), que se calcula a partir de las medias de los errores estándar en la MMSE y en el HVLTL.

El parámetro principal para la CV se valoró en tres escalas diferentes: estado general de salud/CV, funcionamiento cognitivo y fatiga. Las variables secundarias de incertidumbre y de deficiencias en la comunicación se valoraron con dos escalas de la QLQ-BN20. La declinación cognitiva se definió en presencia de una reducción de más de 10 puntos, desde el inicio hasta el año.

Los análisis estadísticos se realizaron con las pruebas de la *t* y de Wilcoxon.

El estudio comenzó en 2002 y finalizó en 2007. La muestra abarcó 340 pacientes. Aproximadamente el 90% de los sujetos al inicio completó todas las mediciones de funcionalidad cognitiva y de CV. No se registraron diferencias estadísticamente significativas (DES) en los cambios de la puntuación a los 12 meses respecto del inicio, entre los dos grupos de tratamiento, en ninguno de los componentes de CV del EORTC QLQ-C30 o en el QLQ-BN20 ( $p > 0.05$  en todos los casos).

No se registraron DES (deterioro: disminución de más de 10 puntos en la escala entre el registro basal y las evaluaciones posteriores) en el QLQ-C30 a los 6 o 12 meses, en ninguno de los componentes de la CV ( $p > 0.05$  en todos los casos). Sin embargo, la declinación cognitiva tendió a ser algo mayor en los pacientes asignados a la RCP ( $p = 0.02$  a los 6 meses).

Las modificaciones en la MMSE tampoco sugirieron DES entre los dos grupos de pacientes, en ningún momento de evaluación, con excepción de la valoración efectuada a los 3 meses ( $p = 0.01$ ). Aunque no se observaron DES en el porcentaje de pacientes con deterioro en el puntaje de la MMSE al año entre los dos grupos ( $p = 0.60$ ), la diferencia al tercer mes fue sustancial ( $p = 0.04$ ).

En términos de la ADLS, un porcentaje similar de pacientes de ambos grupos permaneció independiente a los 12 meses ( $p = 0.88$ ). Tampoco se encontraron DES a los 3 y a los 6 meses.

Sin embargo, el HVLTL reveló un deterioro significativamente mayor en la memoria inmediata ( $p = 0.03$ ) y en la memoria tardía al año ( $p = 0.008$ ) en el grupo asignado a RCP. También se comprobó una declinación sustancialmente mayor en la memoria inmediata en el grupo de tratamiento activo a los 3 y a los 6 meses ( $p < 0.0001$  y  $p = 0.045$ , respectivamente) y para la memoria tardía a los 3 meses ( $p < 0.001$ ). El análisis según la edad de los pacientes (60 años o menos y más de 60 años) reveló esencialmente los mismos resultados.

Diversos trabajos demostraron un beneficio indudable de la RCP en la reducción de la frecuencia de MC en los pacientes con CPCNP localmente avanzado. Sin embargo, añaden los expertos, a diferencia de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, en aquellos con CPCNP, esta estrategia no se acompañó de un beneficio en la supervivencia. Aunque la RCP disminuyó la frecuencia de MC no se han observado efectos favorables en términos de la SG y de la SLE al año.

Hasta la fecha muy pocos estudios evaluaron el efecto de la RCP sobre la funcionalidad neurocognitiva y la CV en los pacientes con CPCNP; el presente estudio evaluó por primera vez estos aspectos. La aplicación de herramientas confiables y validadas y la evaluación longitudinal representan ventajas

importantes de la presente investigación. Sin duda, la mejor relación entre el beneficio y los riesgos es un requisito imprescindible para considerar la eficacia de un tratamiento determinado. En el caso especial de los pacientes con CPCNP, la identificación de los sujetos con mayor riesgo de presentar MC –adenocarcinoma, pacientes jóvenes, tumor inicial de gran tamaño y ciertos marcadores predictivos– sería de gran ayuda para detectar los pacientes con mayor posibilidad de beneficiarse a partir de la RCP.

Los estudios en pacientes con MC revelaron que el deterioro cognitivo se correlaciona con el crecimiento del tumor; la radioterapia craneal general parece preservar la función cognitiva. Aunque en la investigación se analizaron por separado los pacientes que tuvieron MC y aquellos que no las presentaron, no se detectaron diferencias importantes en la declinación cognitiva y en la CV, tal vez por el escaso número de pacientes en cada caso.

Según los resultados de otros estudios, la RCP parece asociarse con un perfil bastante aceptable de efectos adversos en los pacientes con CPCNP; en una investigación se comprobaron trastornos de la sustancia blanca más importantes en las imágenes ponderadas en T2 en la resonancia magnética nuclear en los pacientes tratados con RCP en comparación con aquellos que no recibieron radioterapia. Asimismo, el deterioro cognitivo tendió a ser más importante en los sujetos con trastornos más marcados en los estudios de imágenes.

En otra investigación no se observaron diferencias significativas en ninguna de las pruebas neurocognitivas en 11 pacientes con CPCNP en estadio IIIA con una supervivencia prolongada, en relación con la administración de radioterapia craneana.

Debe destacarse que en el presente estudio se comprobó que los cambios tempranos (a los 3 meses) fueron más marcados que los que se registraron con posterioridad (a los 6 meses y al año) en relación con la función cognitiva. En la MMSE no se observaron DES entre los dos grupos al año pero sí a los 3 meses ( $p = 0.04$ ). Asimismo, las diferencias en el HVLTL para la memoria inmediata fueron más notorias a los 3 meses ( $p < 0.001$ ). También en esta herramienta, la memoria tardía presentó los cambios más importantes al tercer mes ( $p < 0.001$ ), que dejaron de ser sustanciales en las evaluaciones posteriores. En opinión de los autores, las diferencias entre ambos instrumentos podrían obedecer a la distinta sensibilidad de cada uno de ellos (el HVLTL es más sensible que la MMSE) en la detección de los pacientes con demencia leve. Por el momento, no es posible conocer qué ocurre después del año; para ello deberán realizarse estudios a más largo plazo.

Los resultados obtenidos en la presente ocasión podrían ser útiles para adoptar estrategias que disminuyan los riesgos asociados con la RCP; por ejemplo, la administración de agentes neuroprotectores (memantina) y las modificaciones en la técnica de radioterapia (que eviten la exposición del hipocampo) podrían ser de ayuda en este sentido.

En conclusión, la RCP disminuye significativamente el riesgo de MC en los pacientes con CPCNP en estadio III; no se asocia con diferencias importantes en términos de la SG y de la SLE. Al año no se registraron diferencias en la función cognitiva general (MMSE) o en la CV pero se encontraron diferencias importantes entre los pacientes de los dos grupos en la memoria, valorada con el HVLTL. Los hallazgos en conjunto ponen de manifiesto la necesidad de utilizar instrumentos sensibles en la evaluación de los pacientes sometidos a radioterapia como profilaxis, añaden por último los autores.

## 12 - Analizan la Eficacia y la Seguridad de la Quimioterapia Combinada con Pemetrexed y Cisplatino en Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Avanzado con Metástasis Cerebrales Inoperables Asintomáticas

Barlesi F, Gervais R, Robinet G y colaboradores

*Annals of Oncology*, Feb 2011

El 10% de los enfermos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) presenta metástasis cerebrales (MC) en el momento del diagnóstico, y el 40%, en el transcurso de la enfermedad. Por lo general, las MC no son pasibles de cirugía; la complicación ocasiona la muerte en el 30% al 50% de los casos.

La radioterapia craneal total (RCT) representa la modalidad estándar de tratamiento para los sujetos con CPCNP y múltiples MC sintomáticas. Los estudios con quimioterapia han mostrado resultados diferentes según los fármacos utilizados.

En un trabajo, la combinación de cisplatino más pemetrexed se asoció con un índice de respuesta objetiva (IRO) del 30.6% en los pacientes con CPCNP en estadio IV. En el mismo estudio, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 4.8 meses y la mediana de la supervivencia global, de 10.3 meses. El beneficio de dicho esquema de quimioterapia fue mayor aun en los enfermos con CPCNP no escamoso, en comparación con la terapia estándar con cisplatino más gemcitabina (*hazard ratio* de 0.81;  $p = 0.005$ ). En la presente investigación, los autores analizan la eficacia de la combinación de cisplatino más pemetrexed como terapia de primera línea en enfermos con CPCNP y múltiples MC asintomáticas.

El ensayo abarcó pacientes con 0 a 2 puntos en la escala de estado general del *Eastern Cooperative Oncology Group* que no habían recibido quimioterapia con anterioridad. Los enfermos presentaban CPCNP confirmado por citología o histología y MC asintomáticas no operables. Al menos una de las MC debía poder ser valorada según los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST). El estado neurológico se definió con la clasificación propuesta por Order y colaboradores. Los enfermos presentaban una buena reserva hematológica y función renal normal.

Los participantes recibieron 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino más 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed el primer día de tratamiento; los ciclos ( $n = 4$ ) se repitieron cada tres semanas; según el criterio del profesional, los pacientes pudieron recibir dos ciclos adicionales. Los sujetos también recibieron profilaxis con dexametasona (o equivalentes) en dosis de 4 mg por vía oral, dos veces por día, el día previo, el primer día de la quimioterapia y el día posterior. Todos los enfermos fueron tratados con 400 µg de ácido fólico por vía oral y con vitamina B12 (1 000 µg) cada 9 semanas, desde una semana antes del primer ciclo hasta 3 semanas después del último ciclo de quimioterapia. Según los criterios de la *American Society of Clinical Oncology*, los enfermos pudieron ser tratados con agentes eritropoyéticos o con factor estimulante de colonias de granulocitos.

Después de 4 a 6 ciclos, en el momento en el que se comprobó la progresión de la enfermedad y en los enfermos con toxicidad inaceptable, se indicó RCT (30 Gy en 10 fracciones), al menos 3 semanas después de completada la quimioterapia.

Antes del tratamiento, los enfermos fueron sometidos a examen físico y a estudio neurológico completo. El tamaño de las lesiones cerebrales se conoció mediante tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear. El mismo procedimiento radiológico se repitió cada dos ciclos, a las 4 semanas de completada la RCT y, luego, cada 6 semanas. El

estado de la enfermedad se valoró con los criterios RECIST. La toxicidad se valoró con el sistema *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*. El análisis de eficacia se efectuó en la población con intención de tratar. El criterio primario de valoración consistió en el IRO cerebral total; la SG, la SLP, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, el intervalo hasta el fracaso terapéutico, la duración de la respuesta y la toxicidad fueron variables secundarias de análisis.

Entre septiembre de 2008 y mayo de 2009 se reclutaron 43 pacientes en 17 centros. Todos los enfermos recibieron al menos un ciclo de quimioterapia; en total se administraron 165 ciclos. El número promedio de ciclos por paciente fue de 3.84. Los enfermos recibieron 132 mg de cisplatino y 883 mg de pemetrexed en promedio, con una intensidad media relativa del 95.9% y del 98.1%, en igual orden. Un total de 27 enfermos fue sometido a RCT.

En la población con intención de tratar, el IRO cerebral total fue del 41.9% ( $n = 18$  pacientes); un enfermo presentó una respuesta completa. El IRO global fue del 34.9% con un índice de control de la enfermedad del 72.1% (IRO más enfermedad estable). La mediana del tiempo hasta la progresión cerebral fue de 5.7 meses; la mediana de la SLP fue de 4 meses mientras que la mediana de la SG fue de 7.4 meses.

No se registró ningún fallecimiento en relación con el tratamiento. Los efectos adversos hematológicos grado 3 a 4 fueron la neutropenia ( $n = 11$ ) y la anemia ( $n = 6$ ). Los efectos adversos no hematológicos incluyeron una infección urinaria de grado 2, dos pacientes con neumonía de grado 3 y un enfermo con hipoacusia de grado 3.

Los resultados del presente estudio de fase II sugieren que la combinación de cisplatino y pemetrexed es eficaz para el tratamiento de las MC inoperables en los enfermos con CPCNP. El IRO cerebral total fue del 41.9% y el índice de control de la enfermedad cerebral, del 83.7%. El esquema se toleró bien, no se registraron efectos adversos no hematológicos superiores al grado 3.

Los autores recuerdan que la RCT representa la terapia estándar en muchos países; los hallazgos del trabajo indican que la combinación de cisplatino más pemetrexed podría modificar dicho abordaje. La utilización de la quimioterapia como tratamiento de primera línea permite demorar la RCT y, así, reducir la toxicidad neurológica asociada con la radioterapia.

Desde 2008, recuerdan los expertos, la combinación de cisplatino más pemetrexed se ha transformado en una nueva opción de tratamiento para los enfermos con CPCNP no escamoso, sobre la base de los resultados de una investigación. No obstante, en ese mismo trabajo se excluyeron los pacientes con MC progresivas.

Los resultados del presente trabajo confirman el beneficio asociado con este esquema de terapia y revelan, además, un perfil aceptable de toxicidad hematológica y no hematológica, tal como lo sugirió la investigación anterior. Sin embargo, añaden los expertos, el examen neurocognitivo es esencial en los enfermos que son sometidos a quimioterapia y RCT; este abordaje deberá ser especialmente considerado en los estudios futuros.

Otro punto que merece mayor análisis es el posible beneficio asociado con el agregado de bevacizumab (un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular), asociado con resultados muy alentadores en los enfermos con CPCNP y MC.

En conclusión, afirman los autores, la quimioterapia con cisplatino más pemetrexed es muy eficaz y se asocia con un perfil aceptable de toxicidad en los pacientes con CPCNP y MC inoperables.

# Contacto Directo con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página [www.siicsalud.com/main/geo.htm](http://www.siicsalud.com/main/geo.htm). Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

C.P. .... Localidad ..... País ..... Teléfono .....

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

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....

Firma

Aclaración

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

## con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Cánceres de Próstata y Mama...	• Dr. G. Castro. Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX, CITEDEF-CONICET), Ciudad de Buenos Aires, Argentina
1	Melanoma Ocular	• Dr. N. V. Laver. Ocular Pathology Laboratory, Tufts Medical Center, MA 02111, Boston, Massachusetts, EE.UU.
2	El Cáncer de Próstata Alrededor...	• Dr. F. H. Schröder. Department of Urology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Países Bajos
3	Aspiración Broncoscópica con Aguja...	• Dr. P. N. Chhajed. 400 052, Mumbai, Khar-West, India
4	La Timidilato Sintasa ...	• Dr. W. Okamoto. Kinki University Faculty of Medicine, 589-8511, Osaka, Japón
5	Riesgo de Cáncer Colorrectal...	• Dr. M. J. L. Ligtenberg. Radboud University Nijmegen Medical Center, 6500 HB, Nijmegen, Países Bajos
6	Factores Pronósticos de la Supervivencia...	• Dr. S. Patil. Department of Biostatistics, Epidemiology and Statistics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY 10021, Nueva York, EE.UU.
7	La Disminución de los Síntomas...	• Dr. J. Giese-Davis. Alberta Health Services Cancer Care-Holy Cross Site, Department of Psychosocial Resources, T2S 3C1, Calgary, Alberta, Canadá
8	La Búsqueda de una Mejor Terapia...	• Dr. M. Früh. Department of Oncology/Hematology, Kantonsspital St.Gallen, 9007, St. Gallen, Suiza
9	Analizan la Eficacia y la Seguridad...	• Dr. B. Coudet. Department of Medical Oncology, Centre GF Leclerc, 21000, Dijon, Francia
10	Describen el Perfil de Seguridad...	• Dr. S. Novello. University of Torino, Thoracic Oncology Unit, San Luigi Hospital, 10043, Turín, Italia
11	Efectos Neurocognitivos y Calidad...	• Dr. A. Sun. Princess Margaret Hospital-University Health Network, University of Toronto, M5G 2M9, Toronto, Ontario, Canadá
12	Analizan la Eficacia y la Seguridad...	• Dr. F. Barlesi. Multidisciplinary Oncology and Therapeutic Innovations, Hôpital Nord, 13915, Marsella, Francia

# Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál es la mortalidad total a 10 años para el melanoma intraocular?	A) Del 2%. B) Del 15%. C) Del 30%. D) Del 50%.
2	Señale la opción correcta con respecto al <i>Prostate, Lung, Colorectal, Ovary Cancer Screening Trial</i> (PLCO).	A) Es un trabajo internacional en el que participaron 7 países y evaluó 163 387 hombres de entre 55 y 69 años. B) Fueron sometidos a biopsia todos los sujetos con un valor de APE > 3.0 ng/ml. C) No se verificó un impacto de la pesquisa sobre la mortalidad. D) Todas son correctas.
3	¿Cuáles son las enfermedades en las cuales la broncoscopia y la aspiración transbronquial con aguja (BTBA) tienen una mayor utilidad diagnóstica?	A) En el linfoma. B) En la tuberculosis. C) En el cáncer de pulmón y en la sarcoidosis. D) La utilidad es similar en todos los casos.
4	Señale la opción correcta respecto del pemetrexed:	A) Ejerce su acción sobre la timidilato sintasa en forma exclusiva. B) La sobreexpresión de la timidilato sintasa incrementa la apoptosis en las células tratadas con pemetrexed. C) El cisplatino potencia la repuesta al pemetrexed en células transfectadas. D) El tratamiento con ARN de interferencia restableció la sensibilidad al pemetrexed en las células transfectadas.
5	¿Qué consecuencia tiene la delección del gen <i>EPCAM</i> en los pacientes con el síndrome de Lynch?	A) Se asocia con un aumento significativo del riesgo de cáncer colorrectal. B) Se asocia con un aumento significativo del riesgo de cáncer de endometrio. C) Se asocia con un aumento significativo del riesgo de cáncer urogenital. D) No tiene consecuencias clínicas relevantes.
6	¿Qué factores predicen la supervivencia libre de progresión en los pacientes con carcinoma de células renales tratados con sunitinib?	A) Los niveles de la láctico deshidrogenasa. B) La presencia de 2 localizaciones metastásicas o más. C) La ausencia de nefrectomía, el estado general y el recuento de plaquetas. D) Todos ellos.
7	¿Qué influencia tiene la mejoría de la depresión en la supervivencia a largo plazo en las pacientes con cáncer de mama metastásico?	A) Ningún efecto. B) Depende de la edad en el momento del diagnóstico del cáncer. C) Depende de la quimioterapia indicada. D) Prolonga la supervivencia.
8	Señale la opción correcta respecto del cáncer pulmonar (CP):	A) La mutación del gen del factor de crecimiento epidérmico en más del 20% de los casos de CP. B) El bevacizumab es un agente efectivo en los pacientes con variedades portadoras de la mutación T790M. C) El pemetrexed es más eficaz en los pacientes con carcinomas pulmonares no escamosos. D) El cetuximab incrementa la supervivencia y mejora el estado funcional de los pacientes.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Del 50%.	A pesar de los progresos en el diagnóstico y el tratamiento del melanoma intraocular, las tasas de supervivencia se han mantenido constantes en los últimos 50 años. Se ha informado una mortalidad total del 35% a los 5 años y del 50% a los 10 años.	D
2	No se verificó un impacto de la pesquisa sobre la mortalidad.	Esto se atribuye a que no se pudo identificar una diferencia del 20% en la mortalidad por cáncer de próstata entre el grupo pesquisado y el control. El 44% de los participantes ya tenían una determinación previa de APE, lo que disminuiría la cantidad de cánceres detectados durante la pesquisa.	C
3	En el cáncer de pulmón y en la sarcoidosis.	La BTBA es de mucha utilidad en el diagnóstico y en la estadificación del cáncer de pulmón y para diagnosticar la sarcoidosis; en cambio, es menos útil en los linfomas, en la tuberculosis y en otras enfermedades no malignas.	C
4	El tratamiento con ARN de interferencia restableció la sensibilidad al pemetrexed en las células transfectadas.	El incremento de la expresión de la timidilato sintasa disminuyó la respuesta al pemetrexed. Mediante el tratamiento con ARN de interferencia, al disminuir el exceso de la enzima, se restableció la sensibilidad de las líneas celulares al tratamiento con pemetrexed.	D
5	Se asocia con un aumento significativo del riesgo de cáncer colorrectal.	Los pacientes con el síndrome de Lynch (mutaciones en los genes <i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH6</i> y <i>PMS2</i> ) y con delecciones en el gen <i>EPCAM</i> tienen un riesgo significativamente mayor de presentar cáncer colorrectal.	A
6	Todos ellos.	En los pacientes con carcinoma de células renales metastásico, tratados con sunitinib, los niveles de láctico deshidrogenasa, la presencia de 2 localizaciones metastásicas o más, la ausencia de nefrectomía, el estado general y el recuento de plaquetas predicen la supervivencia libre de progresión.	D
7	Prolonga la supervivencia.	En las pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente, la mejoría de la depresión se asocia con ventajas importantes en términos de la supervivencia a largo plazo.	D
8	El pemetrexed es más eficaz en los pacientes con carcinomas pulmonares no escamosos.	El pemetrexed es un agente que inhibe 3 enzimas del metabolismo del ácido fólico. Se considera que es la droga de primera elección como agente de monoterapia de segunda línea y en combinación con cisplatino en la primera línea para los pacientes con tumores de histología no escamosa.	C