

Colección

Trabajos Distinguidos

serie **Oncología**

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

Volumen 21, Número 2, octubre 2011

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

Artículos originales

- A - Revisión acerca del Enfoque de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados**
Diane Reidy-Lagunes, SIIC.....2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Importancia del Microambiente Tumoral en la Resistencia a la Quimioterapia en Pacientes con Cáncer de Mama**
Andre F. Berrada N, Desmedt C
Current Opinion in Oncology
 22(6):547-551, Nov 2010.....8
- 2 - Consecuencias Diagnósticas y Terapéuticas de la Reclasificación Histológica del Adenocarcinoma de Pulmón**
Brambilla E
ASCO Annual Meeting: 279-284, 2011.....9
- 3 - Imatinib como Terapia Adyuvante para los Tumores del Estroma Gastrointestinal**
Sanford M, Scott L
Drugs 70(15):1963-1972, 2010.....11
- 4 - Clasificación Internacional Multidisciplinaria del Adenocarcinoma de Pulmón de la International Association for the Study of Lung Cancer, la American Thoracic Society y la European Respiratory Society**
Travis W, De Oliveira Santos A, Brambilla E, Yankelwitz D
Journal of Thoracic Oncology
 6(2):244-285, Feb 2011.....13
- 5 - El Cáncer de Pulmón en los Pacientes con VIH**
Pakkala S, Ramalingam S
Journal of Thoracic Oncology
 5(11):1864-1871, Nov 2010.....17
- 6 - Estrategias Terapéuticas Actuales para el Tratamiento del Cáncer Vesical Invasivo y Metastásico**
Vishnu P, Mathew J, Winston W
Onco Targets and Therapy
 (4):97-113, Jul 2011.....18

Novidades seleccionadas

- 7 - El Papel de la Radioterapia Craneal Indicada en Forma Preventiva en Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas**
Gore E, Bae K, Choy H
y colaboradores
Journal of Clinical Oncology
 29(3):272-278, Ene 2011.....21

- 8 - Desarrollan un Método No Invasivo y Específico para la Detección Temprana del Cáncer de Vejiga**
Lin H, Ke H, Chang L
y colaboradores
Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 28(6):597-602, Dic 2010.....22

- 9 - El Acetato de Abiraterona Prolonga la Supervivencia en Pacientes con Cáncer de Próstata Avanzado**
de Bono J, Logothetis C, Scher H
y colaboradores
New England Journal of Medicine
 364(21):1995-2005, May 2011.....23

- 10 - Caracterización Molecular del Carcinoma Mamario Lobular Invasivo**
Gruel N, Lucchesi C, Vincent-Salomon A
y colaboradores
European Journal of Cancer
 46(13):2399-2407, Sep 2010.....25

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

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	A, 1-6, 8
Bioquímica.....	1, 3, 4, 10
Cirugía.....	2, 4-6, 10
Diagnóstico por Imágenes.....	A, 4
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 1, 3, 4, 8
Endocrinología y Metabolismo.....	A, 1
Epidemiología.....	1, 3
Farmacología.....	A, 1-3, 9
Gastroenterología.....	A, 3
Genética Humana.....	1, 3
Geriatría.....	A
Hematología.....	3
Infectología.....	5
Inmunología.....	1, 3
Medicina Farmacéutica.....	A, 3
Medicina Interna.....	A, 3-5, 7
Medicina Nuclear.....	A
Neumonología.....	2, 4, 5
Obstetricia y Ginecología.....	1, 10
Pediatría.....	3
Urología.....	6, 8, 9



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure¹, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentiniuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

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

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

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

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

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Víntró
Pi 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


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Científico
Daniel Lewi

Comité de Expertos en Oncología

(en actualización)

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

Fuentes Científicas

Acta Ginecológica	Clinical Experimental Immunology	Journal of the Formosan Medical Association
Acta Oncológica	Clinical Oncology	Journal of the National Cancer Institute (JNCI)
Actas Urológicas Españolas	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Journal of the Society for Gynecologic Investigation
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)	Clinical Radiology	Kaohsiung Journal of Medical Sciences
American Journal of Cancer	Clinical Therapeutics	Lancet
American Journal of Clinical Pathology	Drugs	Leukemia
American Journal of Medicine	Endocrinology	Leukemia & Lymphoma
American Journal of Surgical Pathology	European Journal of Cancer	Leukemia Research
American Society of Hematology	European Journal of Surgical Oncology	Leukemia and Lymphoma
Andrología	European Urology	Mayo Clinic Proceedings
Annals of Internal Medicine	European Urology Supplements	Factores de Riesgo - SIIC
Annals of Oncology	Experimental Oncology	Medicina Clínica
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Experimental Oncology	Medicine et Hygiène
ANZJOG	Factores de Riesgo - SIIC	Hepatology
Archives of Internal Medicine	Gynecologic Oncology	HPB
Archives of Pathology & Laboratory Medicine	Haematologica	Human Pathology
Archivos Españoles de Urología	Hepatology	Human Reproduction
BBA Reviews on Cancer	HPB	Indian Journal of Cancer
BMC Cancer	Human Pathology	Indian Journal of Medical Research
Blood	Human Reproduction	International Brazilian Journal of Urology
Bone Marrow Transplantation	Indian Journal of Cancer	International Cancer Nursing News
Breast	International Journal of Cancer	International Journal of Cancer
Breast Cancer Research	International Journal of Cancer	International Journal of Clinical Practice
Breast Cancer Research and Treatment	International Journal of Hyperthermia	International Journal of Oncology
British Journal of Cancer	International Journal of Oncology	International Journal of Pharmaceutical Medicine
British Journal of Haematology	International Journal of Oncology	International Journal of Radiation Biology
British Medical Journal (BMJ)	International Journal of Oncology	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics
Bulletin du Cancer	International Journal of Oncology	Irish Medical Journal
CA: A Cancer Journal for Clinicians	International Journal of Oncology	Japanese Journal of Clinical Oncology
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	International Journal of Oncology	Journal de Pédiatrie
Cancer	International Journal of Oncology	Journal of Cancer Research and Therapeutics
Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals	International Journal of Oncology	Journal of Clinical Oncology
Cancer Causes and Control	International Journal of Oncology	Journal of Internal Medicine
Cancer Cell	International Journal of Oncology	Journal of Investigative Dermatology
Cancer Gene Therapy	International Journal of Oncology	Journal of Oncology
Cancer Immunology and Immunotherapy	International Journal of Oncology	Journal of Pediatric Oncology Nursing
Cancer Investigation	International Journal of Oncology	Journal of the American Medical Association (JAMA)
Cancer Journal from Scientific American	International Journal of Oncology	
Cancerología	International Journal of Oncology	
Chemotherapy Foundation	International Journal of Oncology	
Chest	International Journal of Oncology	
Chinese Medical Journal (CMJ)	International Journal of Oncology	
Clinical and Translational Oncology	International Journal of Oncology	
Clinical Cancer Research	International Journal of Oncology	

Artículos distinguidos

(<http://www.siiisalud.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 - Revisión acerca del Enfoque de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados

Diane Reidy-Lagunes,

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: MD, MS, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York EE.UU.

Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat053/11927010a.htm



+ Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) are uncommon malignancies consisting of both carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs). These tumors are usually associated with metastasis when diagnosed. Although prolonged survival is common, overall survival decreases substantially when a patient becomes symptomatic and when the tumor progresses on somatostatin analog therapy. While somatostatin analogs can help to treat symptomatology and slow tumor growth mainly in low grade tumors, there have been no proven long term treatments to effectively aid these patients. Recently, two phase III trials along with pre clinical studies have provided promising advancements, mainly in the treatment of pNETs. The emergence of targeted therapies consisting of vascular endothelial growth factor (VEGF), mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and peptide receptor radiolabeled therapy (PRRT) have demonstrated modest efficacy but can result in non-trivial toxicities. In this review we will discuss recent trials and current therapies for well-differentiated NETs.

Resumen

Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE) son neoplasias malignas poco frecuentes que incluyen tanto los carcinoides como los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP). Estos tumores se asocian en general con metástasis en el momento del diagnóstico. Si bien la supervivencia prolongada es frecuente, la supervivencia global se reduce de manera acentuada cuando los pacientes presentan síntomas, así como cuando el tumor progresa pese a la terapia con análogos de la somatostatina. Aunque estos fármacos pueden contribuir a tratar la sintomatología y ralentizar el crecimiento tumoral, en especial en neoplasias de bajo grado, no se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo sea eficaz en estos pacientes. Recientemente, los ensayos preclínicos y dos estudios de fase III han brindado avances promisorios, sobre todo en el tratamiento de los TNEP. La aparición de terapias dirigidas contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), los inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR) y el tratamiento con receptores de péptidos radiomarcados se ha asociado con eficacia moderada, pero pueden vincularse con toxicidad relevante. En esta revisión, discutiremos los ensayos recientes y las terapias actuales de los TNE bien diferenciados.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados son neoplasias poco frecuentes, en general de crecimiento lento, que en muchas ocasiones no se detectan hasta la aparición de metástasis. La supervivencia de los pacientes suele cuantificarse en años, incluso en presencia de enfermedad metastásica. Por primera vez en casi 30 años, en dos estudios de fase III se ha demostrado actividad terapéutica promisoriosa sobre los TNE pancreáticos. Asimismo, en diferentes estudios preclínicos se ha expandido nuestro conocimiento acerca de estas enfermedades infrecuentes.

Los TNE bien diferenciados se clasifican en tumores carcinoides (originados en el tracto aerodigestivo) o TNE pancreáticos (antes denominados carcinomas de células insulares). Se caracterizan por una evolución clínica variada,

que a veces puede estratificarse según ciertos parámetros histopatológicos, como el grado citológico, la invasión vascular y el índice de proliferación (estimado por el índice mitótico y el marcador Ki67), el tamaño tumoral, la presencia de metástasis y la actividad funcional.¹ El grado tumoral (bajo, intermedio, elevado) se correlaciona en particular con la supervivencia.^{2,3} Los tumores de bajo grado son morfológicamente diferentes de las variantes de alto grado: los TNE de alto grado se han vinculado con los agresivos carcinomas pulmonares de células pequeñas, se abordan de forma diferente a los otros tipos de TNE bien diferenciados y se tratan en general con quimioterapia basada en derivados del platino.⁴

La mitad de los TNE bien diferenciados son inactivos o no funcionales desde el punto de vista hormonal y los pacientes no presentan síntomas relacionados con la hiperproducción de hormonas. Ante la progresión de un TNE o la aparición de manifestaciones clínicas pese a la terapia con análogos de la somatostatina (octreotide, lanreotide), las opciones

Participó en la investigación: Ed Wyluda, DO, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York EE.UU.

terapéuticas resultaban limitadas hasta hace pocos años. Los tratamientos tradicionales disponibles para la enfermedad avanzada, como la embolización de las arterias hepáticas y la quimioterapia sistémica, se asocian con eficacia limitada. Han surgido algunas terapias dirigidas para los TNE, como los inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), la diana de la rapamicina de los mamíferos (mTOR) y el tratamiento con receptores de péptidos radiomarcados (TRPRM). Esta revisión se enfocará en estas nuevas terapias y en la información científica sobre los tratamientos dirigidos.

Actualizaciones recientes sobre la genética de los TNE

La falta de líneas celulares tumorales y de modelos preclínicos neuroendocrinos no permitía una adecuada interpretación de los procesos celulares que dan lugar a un TNE. Recientemente, Jiao y colaboradores emplearon la secuenciación genómica para explorar las bases genéticas de los TNE pancreáticos. Se secuenciaron 10 tumores no familiares y los genes más frecuentemente asociados con mutaciones fueron evaluados en otros 58 pacientes con un TNE pancreático. El 15% de estos enfermos presentaban mutaciones en los genes de la vía de la mTOR, junto con un 43% de casos de mutaciones en los genes *DAXX/ATRX* y un 44% de casos en el gen *MEN1*.⁵ Las mutaciones en uno o ambos genes se asociaban con un mejor pronóstico.⁵ El descubrimiento de estas mutaciones podría emplearse como una potencial forma de estratificar el tratamiento de nuestros pacientes.⁵

Las imágenes del receptor de somatostatina mediante gammagrafía

La gammagrafía se aplicó por primera vez a principios de la década de 1990 y el octreotide marcado con indio 111 (¹¹¹In-pentatreotide) se empleó de modo exitoso para localizar tumores primarios previamente indetectables o lesiones metastásicas.⁶ El papel de la gammagrafía con somatostatina ha sido puesto en duda recientemente, en términos de su capacidad para identificar la extensión de la enfermedad en comparación con la moderna tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN). En un estudio retrospectivo efectuado en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), se compararon las técnicas de imágenes por TC y RMN con la gammagrafía con somatostatina y la TC por emisión de fotón único (SPECT).⁷ Ninguno de los tumores reconocidos mediante SPECT con octreotide había pasado inadvertido en la TC o la RMN. En nueve de 64 pacientes se verificaron hallazgos anormales en la TC o la RMN que no se habían reconocido en las gammagrafías con octreotide; estas alteraciones resultaron compatibles con TEN en la revisión. Seis de los 107 pacientes con metástasis (6%), todos ellos con enfermedad diseminada en los tejidos blandos, tenían metástasis óseas asintomáticas identificadas en las gammagrafías con octreotide que no se visualizaban en la TC o la RMN. En forma global, se demostró que las gammagrafías con somatostatina no brindaban imágenes de los tumores de tejidos blandos tan adecuadas como la TC o la RMN.⁷

En la actualidad, la gammagrafía con análogos de la somatostatina se utiliza con frecuencia para evaluar la expresión relevante del receptor de somatostatina *in vivo* en muestras tumorales, con el fin de estimar la posibilidad de tratamiento con análogos de la somatostatina. En un reciente informe se demostró que la expresión del subtipo 2 del receptor de somatostatina mediante gammagrafía con ¹¹¹In-pentatreotide se correlacionaba tanto con el nivel de

captación del radiotrazador como con un mejor pronóstico.⁸ Estos resultados son destacables, dado que los TNE son a menudo isodensos con el parénquima hepático normal, por lo que la TC convencional resulta de menor valor. La RMN o la TC trifásica podrían ser técnicas más adecuadas de diagnóstico por imágenes.

Tratamiento sistémico

Análogos de la somatostatina

Alrededor del 80% de los tumores carcinoides expresan el receptor de somatostatina.⁹ El octreotide es un análogo sintético de la somatostatina formado por ocho aminoácidos, que se une con el receptor específico de esa hormona, pero se caracteriza por su mayor vida media. La forma más frecuente de administración es la inyección mensual intramuscular de una formulación de depósito de acción prolongada (LAR).¹⁰⁻¹² Se ha demostrado la estabilización de los TNE con la terapia con octreotide o una droga similar (lanreotide).^{13,14} No obstante, la regresión tumoral es extremadamente poco frecuente y se describe en menos del 5% de los pacientes.¹⁵⁻¹⁷ Estos fármacos son muy eficaces para tratar los síntomas hormonales inducidos por los TNE.

Los resultados positivos de la terapia con octreotide LAR fueron expuestos por Rinke y colaboradores en el grupo de estudio PROMID. En ese ensayo, 85 participantes con un nuevo diagnóstico de tumor carcinoides del intestino medio se dividieron de forma aleatoria para recibir ya sea 30 mg intramusculares mensuales de octreotide LAR o bien placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral fue de 14.3 meses entre quienes recibieron octreotide en comparación con 6 meses en el grupo placebo, lo que sugiere que el fármaco podría desempeñar un papel en la reducción del efecto proliferativo del TNE.¹⁸ No se observaron diferencias en la supervivencia global. Dada la evolución variable y a veces indolente de los enfermos con tumores carcinoides, no se ha definido el momento óptimo para iniciar el tratamiento con un análogo de la somatostatina en sujetos asintomáticos.

Terapias dirigidas

Inhibidores de la diana de la rapamicina de los mamíferos (temsirolimus, everolimus). La mTOR es una serina-treonina quinasa que desempeña un papel central en la regulación de la función celular y constituye un mediador de distintas vías de señalización, incluyendo las correspondientes al VEGF y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), ambos involucrados en forma decisiva en el crecimiento de los TNE. En un ensayo de fase II, 36 pacientes (21 casos de tumores carcinoides y 15 de tumores de células insulares) con progresión confirmada de la enfermedad fueron tratados con 25 mg semanales de temsirolimus (también denominado CCI779) por vía intravenosa, con una tasa de respuesta global de 5.6%.¹⁹ Estos resultados negativos difieren con los de otro estudio de fase II con un inhibidor diferente de la mTOR, el everolimus (también llamado RAD001). En este ensayo internacional de fase II (RADIANT-1 [*RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors*]), participaron 160 pacientes con enfermedad avanzada. Para los 115 individuos del primer estrato que recibieron 10 mg diarios de everolimus, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 9.7 meses y la tasa de respuesta global (TRG) se estimó en 9.6%.²⁰ En los participantes del segundo estrato (tratados con 10 mg diarios de everolimus y 30 mg de octreotide LAR cada 28 días) se observó una mediana de SLP de 16.7 meses con una TRG de 4%, por lo

cual se infirió que la SLP constituía un parámetro más adecuado para la evaluación en comparación con la TRG. Aunque la SLP fue más prolongada en los sujetos que recibieron tratamiento combinado (16.7 meses contra 9.7 meses), no se definió si la asociación de medicamentos influyó en esta diferencia dado que el estudio no fue aleatorizado.²⁰

El ensayo de fase III RADIANT-3 consistió en la evaluación de la monoterapia con 10 mg diarios de everolimus (n = 207) junto con el mejor tratamiento de apoyo (n = 203) en un total de 410 pacientes con un TNE progresivo. En el estudio se demostró un incremento significativo de 2.4 veces en la mediana de la SLP (11.0 meses contra 4.6 meses; *hazard ratio* = 0.35, intervalo de confianza del 95%: 0.27 a 0.45; $p < 0.001$).²¹ Los efectos adversos asociados con el everolimus consistieron especialmente en estomatitis (64%), eritema cutáneo (49%), diarrea (34%), astenia (31%) e infecciones con predominio de la vía aérea superior (23%).²¹ Se destaca la falta de precisión sobre la duración de estos efectos tóxicos. Por ejemplo, una diarrea de grado 2 con una mediana de duración de 3 días difiere mucho de un episodio con una mediana de 3 semanas de evolución. Los efectos adversos más frecuentes de grado 3 o 4 relacionados con el fármaco fueron la estomatitis (7%), la anemia (6%) y la hiperglucemia (5%).²¹

Los beneficios de la terapia molecular dirigida, y de los inhibidores de la mTOR en particular, aún son limitados en los tumores carcinoides, en contraposición con los TNE pancreáticos. El estudio RADIANT-2 fue un ensayo aleatorizado en el cual se comparó el uso de 10 mg diarios de everolimus en comparación con un placebo en 429 pacientes con tumor carcinóide progresivo. Las medianas de supervivencia se calcularon en 16.4 meses contra 11.3 meses.²² De todos modos, la SLP no alcanzó el criterio de valoración principal propuesto para ese parámetro, fundamentado en la revisión radiológica central, y la diferencia no fue estadísticamente significativa.²²

Inhibidores del VEGF

Los tumores carcinoides y otros TNE están altamente vascularizados y expresan VEGF en gran proporción.^{23,24} El bevacizumab fue evaluado en un ensayo de fase II en el cual 44 pacientes con un TNE avanzado o metastático se dividieron de modo aleatorio para recibir ya sea este fármaco (15 mg/kg cada 3 semanas) o bien interferón pegilado alfa-2B. Se observó una tasa de respuesta parcial de 18% (4 casos sobre 22) en el grupo tratado con bevacizumab en comparación con 0% en el grupo que recibió interferón. A las 18 semanas, el 96% de los sujetos medicados con bevacizumab permanecía libre de progresión, en relación con el 68% de los pacientes tratados con interferón alfa-2B. La hipertensión de grado 3 o 4 se observó en el 53% de los participantes, con una prevalencia notablemente superior al 11% a 21% informado en los estudios de referencia sobre cáncer de colon,²⁵ pulmón y mama, pero fue controlada con facilidad con medicación antihipertensiva. Se destaca que el 40% de los participantes tratados con bevacizumab no presentaban signos de progresión de la enfermedad al comienzo del estudio.²⁶

El sunitinib es una molécula pequeña y multidirigida, que se administra por vía oral. El sunitinib bloquea el receptor de VEGF, así como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas tipo beta y los oncogenes *KIT* y *RET*. En un estudio de fase II con 109 pacientes con un TNE avanzado, se

indicaron 50 mg de sunitinib por 4 semanas, sucedidos de un intervalo de 2 semanas. Entre los sujetos con TNE pancreáticos, el 17% (11 casos sobre 66) lograron una respuesta parcial confirmada, en comparación con el 2% (1 paciente sobre 41) de los individuos con tumores carcinoides,²⁷ poniendo nuevamente de manifiesto la diferencia en el beneficio terapéutico entre los tumores carcinoides y los TNE pancreáticos. El 25% de los participantes presentó astenia de grado 3 con la dosis de 50 mg.

Estos datos promisorios de fase II para los TNE pancreáticos motivaron un reciente ensayo de fase III, dirigido por Raymond y colaboradores, en el que se demostró que el maleato de sunitinib es una opción terapéutica emergente para esta enfermedad. Se dividieron 171 pacientes de forma aleatoria para recibir placebo o sunitinib (una dosis reducida de 37.5 mg diarios, dada la alta proporción de astenia de grado 3 en el estudio de fase II). El protocolo se interrumpió de modo anticipado en virtud de la seguridad, ya que se registró un mayor número de eventos en el grupo placebo. Se advierte que el estudio fue interrumpido antes del primer análisis interino preestablecido para la evaluación de la eficacia. La mediana de la SLP fue de 11.4 meses, en comparación con sólo 5.5 meses en el grupo placebo.²⁸ Los efectos adversos más comunes fueron el síndrome mano-pie (23%) y la hipertensión (26%). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 de mayor prevalencia incluyeron la neutropenia (12%) y la hipertensión (10%). Al igual que en el estudio de tratamiento con everolimus, hubiera sido útil la documentación de la duración y la magnitud de estos efectos tóxicos para lograr su mejor interpretación. Si bien no se informaron estos datos, no se describieron diferencias en el índice de calidad de vida para el tratamiento con sunitinib.²⁸

Terapia con análogos radiomarcados de la somatostatina

En estudios unicéntricos se ha informado que la terapia con análogos de la somatostatina marcados con radionucleidos en pacientes con TNE avanzados y positivos para ¹¹¹In-octreotide se asocia con cierta eficacia y aceptable toxicidad. Se han usado diferentes radioisótopos unidos a un análogo de la somatostatina, incluidos el ¹¹¹In, el itrio 90 (⁹⁰Y) y el lutecio 177 (¹⁷⁷Lu). En los estudios con análogos de la somatostatina marcados con ⁹⁰Y, un emisor de partículas beta de alta energía, se han informado tasas de respuesta de hasta el 27%.^{29,30} En el ensayo multicéntrico europeo MAURITIUS se evaluó el uso de ⁹⁰Y-lanreotide en 39 pacientes con TNE. Se observaron regresiones tumorales menores en el 20% de los enfermos y un 44% de los participantes se mantuvieron con enfermedad estable.³¹ Se desconoce si algunos de los pacientes se conservaron con estabilidad de su afección como consecuencia de la historia natural de la enfermedad.³²

Se describió también un análisis de 504 sujetos con TNE metastático que recibieron ¹⁷⁷Lu-octreotate.^{33,34} En el 2% de los casos se informó remisión completa, con remisión parcial en el 28% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión fue de 40 meses en forma general; no obstante, sólo en el 43% de los participantes se había documentado progresión de la enfermedad antes del comienzo del tratamiento. Se observó toxicidad grave en el 3% de los enfermos que evolucionaron con síndrome mielodisplásico y leucemia, así como hepatotoxicidad

transitoria y no mortal en dos pacientes. Los análogos radiomarcados de la somatostatina podrían resultar una opción promisorio como tratamiento activo. El nivel de actividad y toxicidad esperable para estos enfermos no se ha definido adecuadamente, por lo cual este abordaje aún se encuentra en investigación.

Quimioterapia convencional

No hay en la actualidad un papel definido con claridad para la quimioterapia convencional en los TNE metastásicos. En la bibliografía más antigua se señalaron altas tasas de respuesta para algunos esquemas de quimioterapia, si bien la mayor parte de los estudios no son confiables y no disponen de los estándares modernos de evaluación de la respuesta. Nuevamente, los TNE pancreáticos parecen presentar una mayor respuesta y la quimioterapia desempeña un papel muy reducido en los tumores carcinoides.

La quimioterapia en el tratamiento de los TNE pancreáticos

Uno de los primeros estudios aleatorizados sobre quimioterapia en los TNE pancreáticos fue el ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), en el cual 105 pacientes recibieron estreptozocina con doxorubicina, estreptozocina con fluorouracilo o monoterapia con clorozotocina. La tasa de respuesta informada fue de un destacado 69% para la combinación de estreptozocina y doxorubicina; sin embargo, en estudios más recientes que aplicaron criterios más objetivos no se reprodujeron esos resultados y las revisiones retrospectivas han sugerido una TRG de 16% de acuerdo con los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).³⁵ La dacarbazina y la temozolomida (un compuesto emparentado de uso oral) representan agentes alquilantes que podría resultar activos en un subgrupo de pacientes con TNE pancreáticos. En un estudio ECOG de fase II con dacarbazina, se informó respuesta parcial o completa en 14 de 42 enfermos (33%).³⁶ En otros dos estudios se describieron menores índices de respuesta (16% y 8%) para el tratamiento con dacarbazina de sujetos con tumores carcinoides metastásicos.^{37,38} La toxicidad fue elevada en ambos estudios, con dos fallecimientos informados en el estudio ECOG.

Recientemente se ha estudiado la combinación de temozolomida y capecitabina. La TRG fue de 70% (21 de 30 pacientes), según los criterios RECIST, con una mediana de SLP de 18 meses.³⁹ Se recomienda la profilaxis para neumocistosis ya que se observa linfopenia y existen informes anecdóticos de casos de la enfermedad.

Quimioterapia para los tumores carcinoides

La respuesta a la temozolomida depende de la expresión deficiente de la metilguanina metil-transferasa (MGMT), lo que podría explicar la falta de beneficios de este tratamiento en algunos TNE y en los tumores carcinoides en particular. Kulke y colaboradores evaluaron de forma retrospectiva 76 pacientes tratados con esquemas basados en la temozolomida. Se observó respuesta radiográfica (definida por los criterios RECIST) en alrededor del 33% de los sujetos con TNE pancreáticos (11 de 35 enfermos), pero en ningún paciente con tumores carcinoides ($p < 0.001$). En 21 muestras disponibles, la ausencia completa de expresión del gen *MGMT* parecía definir a los pacientes con TNE que logran beneficios significativos con la terapia con temozolomida (5 de 8 sujetos con TNE y ninguno de los 13 individuos con tumor carcinoides).⁴⁰

Si bien estos datos son convincentes, la determinación rutinaria de la expresión de *MGMT* para seleccionar a los pacientes tratables con temozolomida no constituye aún un abordaje estandarizado. Es razonable suponer que esta capacidad predictiva podría aplicarse también para la dacarbazina, dado que el mecanismo de acción es esencialmente el mismo.

La utilidad de la combinación de estreptozocina y 5-fluorouracilo o ciclofosfamida se evaluó en un estudio ECOG con 118 pacientes con tumores carcinoides metastásicos. La tasa de respuesta fue similar para ambos grupos (33% y 26%, respectivamente), sin diferencias en la supervivencia global. Sin embargo, la toxicidad fue significativa (incluidas las náuseas y la nefrotoxicidad) y se consideró prohibitiva.⁴¹ En un estudio de seguimiento con dosis menores de estreptozocina y 5-fluorouracilo en comparación con la monoterapia con doxorubicina no se observaron diferencias en la supervivencia global.⁴² La combinación de cuatro fármacos (5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida y estreptozocina) en 56 pacientes con tumores carcinoides avanzados se asoció con una mediana de supervivencia global de sólo 11 meses.⁴³ Finalmente, en un estudio ECOG de fase II-III con 250 participantes con tumores carcinoides avanzados que recibieron 5-fluorouracilo ya sea en asociación con doxorubicina o bien estreptozocina, se informó una SLP de sólo 4.5 meses en el grupo que recibió doxorubicina y 5-fluorouracilo; un tercio de los sujetos medicados con estreptozocina evolucionaron con nefrotoxicidad.³⁸ En estos ensayos no pudo demostrarse de modo convincente un efecto relevante de los tratamientos combinados por sobre el uso de monoterapias en el enfoque de los tumores carcinoides y, en la opinión del autor, no deberían ofrecerse como esquema habitual para estos pacientes. La quimioterapia sistémica con un único fármaco para los tumores carcinoides se reservaría para los enfermos con producción hormonal excesiva no controlada o con progresión rápida o acentuada durante la observación.

Perspectivas futuras

Se definieron nuevas recomendaciones y normativas en el más reciente *National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting*. Entre las propuestas fundamentales se mencionan: (1) los futuros estudios que comparen los TNE pancreáticos y los tumores carcinoides deberían evaluarse por separado, al igual que la comparación con las neoplasias pobremente diferenciadas; (2) la SLP debería utilizarse como criterio de valoración de los ensayos con nuevos agentes terapéuticos; (3) los estudios por imágenes deberían efectuarse mediante técnicas de TC o RMN de múltiples fases.⁴⁴

Conclusiones

Los TNE bien diferenciados representan un desafío significativo debido a la heterogeneidad tumoral, los diversos niveles de agresividad y la falta de regímenes estandarizados y de normativas de tratamiento. El conocimiento de los mecanismos tumorales de señalización ha motivado el uso de fármacos promisorios, como el everolimus (inhibidor de la mTOR) y el sunitinib (inhibidor del VEGF). Ambos productos mejoraron la SLP cuando se los comparó con el placebo en estudios de fase III con pacientes con TNE pancreáticos progresivos y tuvieron actividad limitada contra los tumores carcinoides. Ambos fármacos se vinculan con toxicidad no despreciable que requiere ser considerada.

El esclarecimiento de las alteraciones genéticas que inciden sobre el fenotipo clínico representa un reto fundamental para identificar los pacientes que mantendrán una calidad activa de vida con sólo mínimo crecimiento tumoral, sin requerimientos de estos fármacos para el control de la enfermedad. Estos factores predictivos genómicos aún deben definirse. En individuos sintomáticos o en pacientes con

enfermedad acentuada y progresiva, el uso de estas terapias dirigidas podría considerarse para la terapia de los TNE pancreáticos. La terapia con citotóxicos es más eficaz en los TNE pancreáticos, pero su papel en los tumores carcinoides resulta aún limitado. La decisión acerca del tratamiento a utilizar se fundamenta en las características del paciente, sus comorbilidades y el perfil de efectos adversos.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Recepción: 26/04/2011 - Aprobación: 12/07/2011

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

Bibliografía

- Rindi G, D'Adda T, Froio E et al. Prognostic factors in gastrointestinal endocrine tumors. *Endocr Pathol* 18:145-9, 2007.
- Ferrone C, Tang L, Tomlinson J, et al editors. Pancreatic neuroendocrine tumors: Can the WHO staging system be simplified. ASCO, Chicago, 2007.
- Van Eeden S, Quadvlieg P, Babs G, et al. Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Hum Pathol* 33:1126-32, 2002.
- Moertel C, Kvols L, O'Connell M, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68:227-32, 1991.
- Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 331(6021):1199-203, 2011.
- Lamberts S, Bakker W, Reubi J, Krenning E. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 323:1246-9, 1990.
- Reidy-Lagunes, DL, Gollub M, Saltz, L. Addition of octreotide functional imaging to cross-sectional computed tomography or magnetic resonance imaging for the detection of neuroendocrine tumors: Added value or an anachronism? *Journal of Clinical Oncology* 32.8559, 2010 (correspondence).
- Asnacios A, Courbon F, Roichaix P, et al. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: New prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology* 26(6):963-70, 2008.
- Reubi J, Kvols L, Waser B et al. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res* 50:5969-77, 1990.
- Kvols LK MC, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome: evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 315:663-6, 1986.
- Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: a study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 77:402-8, 1996.
- Ruszniewski P, Ducreux M, Chayvialle J, et al. Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut* 39:279-83, 1996.
- Faiss S, Rath U, Mansmann U, et al. Drug therapy in metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Recent Results Cancer Res* 142:193-207, 1996.
- Weslin S, Janson E, Sundin A. High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumors. *Eur J Endocrinol* 151(1):107-12, 2004.
- Arnold R, Benning R, Neuhaus C, et al. Gastroenteropancreatic endocrine tumours: effect of Sandostatin on tumour growth. The German Sandostatin Study Group. *Digestion* 54(Suppl. 1):72-5, 1993.
- Saltz L TB, Buckley M, et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and non-functional neuroendocrine tumors. *Cancer* 72:244-8, 1993.
- Ducreux M, Ruszniewski P, Chayvialle J, et al. The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 95:3276-81, 2000.
- Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27(28):4656-63, 2009.
- Duran I, Kortmansky J, Singh D, et al. A phase II clinical and pharmacodynamic study trial of temsirolimus in advanced neuroendocrine tumors. *British Journal of Cancer* 95:1148-54, 2006.
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruszniewski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 28(1):69-76, 2010.
- Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364(6):514-23, 2011.
- Yao JC, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hoersch D, Anthony LB, et al. Everolimus plus octreotide LAR (E+O) versus placebo plus octreotide LAR (P+O) in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-2). *J of Clin Oncol* 29(Suppl. 4; abstr. 159), 2011.
- Terris B, Scoazec J, Rubbia L, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive tumours. *Histopathology* 32:133-8, 1998.
- Phan A, Wang L, Xie K, et al., editors. Association of VEGF expression with poor prognosis among patients with low-grade neuroendocrine carcinoma. Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, Atlanta, 2006.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotyn W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350(23):2335-42, 2004.
- Kulke M, Stuart K, Earle C, et al., editors. A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. Proceedings ASCO, Atlanta, GA, 2006.
- Kulke M, Lenz H, Meropol N, et al. Results of a phase II study with sunitinib malate (SU11248) in patients with advanced neuroendocrine tumours. *European Journal Cancer*, 2005.
- Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364(6):501-13, 2011.
- Walderr C, Pless M, Maecke H, et al. The clinical value of [90Y-DOTA]-dPhe-Tyr-octreotide in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 12:941-5, 2011.
- Waldherr C, Pless M, Maecke H, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90Y)DOTATOC. *J Nucl Med* 43(5):610-6, 2002.
- Virgolini I, Britton K, Buscombe J, et al. 111In- and 90Y-DOTA-Lanreotide: Results and implications of the MAURITIUS trial. *J Nucl Med* 32(2):148-55, 2002.
- Valkema R, Pauwels S, Kvols L, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA₀Tyr³]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 36:147, 2006.
- Kwekkeboom D, Wouter W, De Herder B, et al. Treatment With the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA₀Tyr³]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *Journal of Clinical Oncology* 26(13):2124-30, 2008.
- Kwekkeboom J, Teunissen J, Bakker WH ea. Treatment with the radiolabeled somatostatin analogue [177Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate in patients with gastroentero-pancreatic (GEP) tumors. *J Clin Oncol* 23:2754-62, 2005.
- Cheng P, Saltz L. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 86(6):944-8, 1999.
- Ramanathan R, Cnaan A, Hahn R, et al. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 12(8):1139-43, 2001.
- Bukowski R, Tangen C, Peterson R, et al. Phase II trial of dimethyltriazenoimidazole carboxamide in patients with metastatic carcinoid. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 73:1505-8, 1994.
- Sun W, Lipsitz S, Catalano P, et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 23:4897-904, 2005.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

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 - Importancia del Microambiente Tumoral en la Resistencia a la Quimioterapia en Pacientes con Cáncer de Mama

Andre F, Berrada N, Desmedt C

Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francia; Jules Bordet Institute, Bruselas, Bélgica

[Implication of Tumor Microenvironment in the Resistance to Chemotherapy in Breast Cancer Patients]

Current Opinion in Oncology 22(6):547-551, Nov 2010

Numerosos estudios preliminares sugieren que el microambiente tumoral tiene una participación decisiva en la respuesta del cáncer de mama a los agentes citotóxicos.

En las mujeres con cáncer de mama sin compromiso ganglionar, la quimioterapia –el principal abordaje terapéutico para los tumores tempranos– mejora la evolución en un 5% a un 10%. Sin embargo, la quimioterapia es costosa y se asocia con importante toxicidad, de allí la necesidad de poder anticipar la respuesta al tratamiento. El *Oncotype DX*, un ensayo que permite conocer la expresión de 21 genes, predice la sensibilidad al tratamiento. También es necesario contar con factores que sean de utilidad para conocer la respuesta a agentes individuales. En este sentido, sin embargo, todavía no se ha avanzado mucho, señalan los expertos.

Microambiente en el cáncer de mama

Las células inmunitarias: linfocitos, células *natural killer* y células presentadoras de antígenos, las del estroma (por ejemplo los miofibroblastos) y los vasos son los componentes del microambiente tumoral. Todos ellos tendrían alguna participación en la evolución de la neoplasia. Por ejemplo, las células del estroma estimulan el crecimiento y la invasión de las células malignas mediante interacciones específicas entre quimioquinas y receptores. Los vasos son responsables del aporte sanguíneo y de nutrientes, mientras que las células inmunitarias que infiltran el tumor pueden ocasionar anergia de las células inmunitarias efectoras. En este contexto, los antineoplásicos podrían modificar el microambiente tumoral y, en consecuencia, la sensibilidad o la resistencia al tratamiento. En la presente revisión, los autores analizan la interacción entre el microambiente tumoral y la respuesta a la quimioterapia en el cáncer de mama. El principal objetivo es identificar los posibles factores predictivos de sensibilidad o de resistencia que puedan ser útiles en términos terapéuticos.

Células inmunitarias y sensibilidad a la quimioterapia

Un estudio sugirió que la infiltración del tumor por los linfocitos podría predecir la eficacia de la quimioterapia

neoadyuvante. En el trabajo, la presencia de linfocitos intratumorales y los cánceres de mama con predominio de linfocitos se asociaron con índices de respuesta completa patológica del 31% y del 41%, respectivamente, en comparación con sólo un 2% en los tumores sin infiltración linfocitaria. En el modelo de variables múltiples, los linfocitos intratumorales y los receptores de estrógenos fueron los únicos factores predictivos de la respuesta. Más aun, los tumores sensibles se caracterizaron por un infiltrado predominante de linfocitos CD3+ y CD20+. En un estudio reciente, sus autores encontraron que la respuesta de las células tumorales al interferón predice la eficacia de la quimioterapia basada en antraciclinas, en el contexto adyuvante y neoadyuvante. La información en conjunto sugiere que el infiltrado linfocitario tumoral y que las señales derivadas del interferón anticiparían una sensibilidad elevada a la quimioterapia. Por ahora, sin embargo, el valor predictivo de estos parámetros en la respuesta a agentes específicos no se conoce.

La restauración de la inmunidad antitumoral mediante la quimioterapia (que destruiría a las células T reguladoras) podría ser uno de los mecanismos por los cuales los linfocitos intervienen en la respuesta del tumor al tratamiento. De hecho, en un estudio, la respuesta a la quimioterapia se asoció con la erradicación de las células T reguladoras, algo que no sucedió en las pacientes con enfermedad refractaria. Por otra parte, los linfocitos podrían exponer las células tumorales al interferón, una citoquina que intervendría en la sensibilidad a los fármacos, tal como se observó en los modelos con animales. Por último, la quimioterapia podría activar el sistema inmunitario. Un grupo de investigadores identificó un conjunto de polimorfismos genéticos que podrían predecir la resistencia a las antraciclinas. Por ejemplo, ciertos polimorfismos en el receptor tipo *Toll* TLR4 parecen asociarse con una mayor probabilidad de recurrencia en las enfermas tratadas con antraciclinas. Asimismo, los polimorfismos en el gen *P2RX7* también se asociarían con una evolución más desfavorable en estas pacientes. Por lo tanto, algunos polimorfismos localizados en genes relacionados con el sistema inmunitario podrían anticipar la respuesta a las antraciclinas.

En conjunto, la información sugiere que la infiltración tumoral por los linfocitos define un fenotipo de cáncer de mama con mayor sensibilidad a la quimioterapia neoadyuvante. Los estudios futuros serán de gran utilidad para establecer conclusiones firmes en este sentido y para definir las consecuencias clínicas.

Células del estroma y resistencia a la quimioterapia

El patrón genético de las células del estroma sería un factor predictivo de resistencia a la quimioterapia adyuvante con antraciclinas y con taxanos. Las células del estroma que infiltran el tumor podrían inducir resistencia a los fármacos antineoplásicos mediante dos mecanismos. En primer lugar, las células reactivas del estroma podrían liberar ciertos factores, por ejemplo colágeno tipo 1, que tornan las células tumorales resistentes a los agentes citotóxicos. El colágeno tipo 1 disminuye la captación de fármacos por las células tumorales. En un trabajo, una vacuna contra los fibroblastos



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

asociados con el tumor revirtió el estado de resistencia a la quimioterapia. En segundo lugar, las propias células del estroma podrían ser resistentes a los agentes citotóxicos y, de esta forma, permitir la repoblación con células tumorales.

Interacciones entre la quimioterapia y la angiogénesis

La angiogénesis permite que los nutrientes y el oxígeno lleguen a las células tumorales. Diversos estudios han sugerido una fuerte asociación entre la quimioterapia y la neoangiogénesis. La neoangiogénesis podría contribuir a la resistencia a los antineoplásicos al disminuir la captación del fármaco como consecuencia del aumento de la presión del líquido intersticial en los tumores, por la hipoxia relacionada con la falta de vasos y la captación anormal de oxígeno, y por el aumento de los progenitores endoteliales después de la quimioterapia, entre otros mecanismos.

La hipoxia se ha asociado desde hace tiempo con la resistencia a los agentes antineoplásicos. La anhidrasa carbónica IX es un marcador de la hipoxia; los niveles elevados de la enzima se relacionaron con índices más altos de recurrencia en las enfermas sometidas con quimioterapia adyuvante. Asimismo, un grupo demostró un incremento de las células precursoras endoteliales que intervienen en la repoblación del tumor por células endoteliales, mediante la liberación del factor 1 derivado de las células del estroma (SDF1).

En un trabajo con 215 mujeres con cáncer de mama y metástasis ganglionares, la densidad de los pequeños vasos fue un fuerte factor predictivo de la evolución luego de la quimioterapia en dosis elevadas; sin embargo, por ahora los resultados no son concluyentes.

Perspectivas

Todos los datos mencionados con anterioridad son preliminares y se requiere más investigación para conocer con exactitud la participación del microambiente tumoral en la sensibilidad o en la resistencia al tratamiento. No obstante, los resultados en conjunto abren dos grandes posibilidades de modulación terapéutica.

Factores predictivos del microambiente

La primera estrategia en este sentido consiste en crear métodos anatomopatológicos estandarizados que permitan cuantificar los linfocitos, el estroma reactivo y la angiogénesis intratumoral. Las investigaciones futuras deberán analizar si el recuento de los linfocitos, de las células del estroma y de los microvasos podría mejorar la predicción en términos de la respuesta a la quimioterapia.

Factores predictivos genéticos

En el estudio *Topoisomerase II Alpha Gene Amplification and Protein Overexpression Predicting Efficacy of Epirubicin (TOP)*, los autores analizaron diferentes perfiles de expresión genética en relación con la respuesta al tratamiento. La expresión del gen *TOP2A* predijo fuertemente la respuesta a las antraciclina en las pacientes con tumores HER-2+ del estudio TOP (área bajo la curva [ABC]: 0.86; $p = 0.00001$), y en las enfermas del estudio BIG1-00 con tumores HER-2+ y con expresión de receptores de estrógenos, tratadas con farmorubicina (ABC: 0.81; $p = 0.0005$).

Por el momento, sin embargo, ninguno de los factores predictivos evaluados mostró ser específico de la droga; en el futuro será particularmente importante identificar marcadores predictivos de la respuesta a las antraciclina respecto de otros agentes antineoplásicos.

Creación de estrategias para superar la resistencia a la quimioterapia

La quinina revierte la inmunodeficiencia asociada con el polimorfismo del TLR4; la combinación de antraciclina y quinina se asoció con resultados alentadores en modelos

murinos con falta de expresión del TLR4. En relación con las células del estroma, las vacunas podrían estar dirigidas contra los fibroblastos asociados con el cáncer. Por otro lado, en una investigación se analizó la eficacia de los inhibidores del factor de crecimiento fibroblástico y del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Estos últimos se han asociado con un aumento de la captación de los agentes antineoplásicos por las células tumorales y con una disminución de la movilización de los precursores endoteliales, inducida por la quimioterapia. La combinación de los inhibidores del VEGF y de la quimioterapia aumentó los índices de respuesta.

Conclusiones

La quimioterapia es un pilar fundamental en el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama; sin embargo, debido a su toxicidad y costo elevado sería muy útil conocer de antemano la probabilidad de respuesta favorable o de resistencia. En ambos casos, el microambiente tumoral parece estar fuertemente involucrado mediante múltiples mecanismos, cuya identificación ayudaría a crear nuevas estrategias destinadas a modular la respuesta, concluyen los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/120593

2 - Consecuencias Diagnósticas y Terapéuticas de la Reclasificación Histológica del Adenocarcinoma de Pulmón

Brambilla E

University Joseph Fourier, Grenoble, Francia

[The Histologic Reclassification of Adenocarcinoma of the Lung: Implications for Diagnosis and Therapy]

ASCO Annual Meeting: 279-284, 2011

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. El adenocarcinoma es la variedad más frecuente; en este trabajo se presenta una nueva clasificación generada por un grupo multidisciplinario de sociedades internacionales y comprende aspectos clínicos, moleculares, histopatológicos y pronósticos.

El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo. La falta de una pesquisa confiable, la presentación tardía de los síntomas y su escasa respuesta a los tratamientos sistémicos son algunas de las causas de su mal pronóstico. A pesar de que el tabaquismo es aún la causa más frecuente, la incidencia en las mujeres y en los no fumadores sigue en aumento.

El adenocarcinoma es la variedad más frecuente y comprende al 85% de los casos. Además es el tumor detectado con mayor frecuencia en los ensayos de pesquisa efectuados con tomografía computarizada con bajas dosis de radiación.

Esta conducta ha permitido reducir la mortalidad por cáncer de pulmón en un 20%. Este trabajo presenta una nueva clasificación del adenocarcinoma de pulmón producto de un grupo interdisciplinario formado por la *International Association for the Study of Lung Cancer*, la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* que comprende aspectos de imágenes, clínicos, moleculares, histopatológicos y pronósticos.

Clasificación multidisciplinaria del adenocarcinoma

El grupo mencionado realizó una revisión científica en la que efectuó recomendaciones sobre las bases de la información disponible. Además propone criterios diagnósticos, terminología, un algoritmo acerca del procesamiento de las biopsias y permite la clasificación del 85% de las lesiones diagnosticadas como adenocarcinoma de tipo mixto. La nueva clasificación divide las categorías histológicas en lesiones preinvasivas, mínimamente invasivas e invasivas. Las primeras comprenden la hiperplasia alveolar atípica (HAA) y el adenocarcinoma *in situ* (AIS) y eliminan el término carcinoma bronquioloalveolar (CBA). Se denominaba así a un conjunto de cinco entidades de pronóstico variable. No existe una clara separación entre la HAA y el AIS no mucinoso, se trata de lesiones de bajo grado formada por células de Clara y neumonocitos de tipo II sobre una estructura bronquioloalveolar (lepídica) sin invasión del estroma, de los vasos ni de la pleura. El AIS es una lesión que carece de signos de invasión capaz de progresar hacia la forma invasiva. No existen datos acerca de la supervivencia libre de enfermedad cuando superan los 3 cm de diámetro.

El adenocarcinoma mínimamente invasivo (AMI) se describe como una lesión que invade < 5 mm con un componente lepídico predominante y un tamaño < 3 cm. El componente invasivo carece de patrón lepídico y presenta un estroma miofibroblástico e inflamatorio. Tiene una supervivencia cercana al 100% luego de su resección y en la próxima clasificación TNM será incluido como T microinvasivo. El adenocarcinoma invasivo es lo que antes se denominaba de tipo mixto de acuerdo con el análisis semicuantitativo. La presencia de un componente sólido y micropapilar se asocia con un mal pronóstico.

Variedades histológicas

Los cambios en la nueva clasificación del adenocarcinoma se hicieron sobre la base de los siguientes conceptos. En primer lugar, la separación del adenocarcinoma mucinoso invasivo del carcinoma bronquioloalveolar, ya que los tumores no mucinosos suelen presentar mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), mientras que las mutaciones KRAS se presentan en los adenocarcinomas mucinosos. En segundo lugar, el cistoadenocarcinoma mucinoso fue reclasificado como adenocarcinoma coloidal. Por último, los carcinomas de células claras y en anillo de sello fueron retirados del grupo de los adenocarcinomas ya que se consideran anomalías citológicas. Las células en anillo de sello aparecen hasta en un 56% de los tumores portadores de la fusión de genes de la proteína 4 asociada con los microtúbulos de los equinodermos y la quinasa del linfoma anaplásico (EML4-ALK). Asimismo se sumaron a los adenocarcinomas de origen entérico, los que siempre exigen la necesidad de excluir la presencia de un tumor primario en el trasto gastrointestinal.

El adenocarcinoma mucinoso invasivo es lo que se llamaba CBA mucinoso. Esta variedad tiene células caliciformes o columnas de células con abundante mucina. Suelen ser tumores de comportamiento invasivo, multicéntricos, bilaterales y podrían diseminarse por vía aerógena. El diagnóstico diferencial se hace con el adenocarcinoma productor de mucina sin células caliciformes. El adenocarcinoma coloidal tiene abundante mucina extracelular que ocupa, distiende y destruye los alvéolos. Suele presentarse en combinación con otras formas de adenocarcinoma e incluye las variedades de crecimiento quístico. El adenocarcinoma fetal tiene elementos glandulares con túbulos células ricas en glucógeno y células no ciliadas. Suelen presentarse en los individuos jóvenes. El adenocarcinoma entérico tiene áreas que remedan el crecimiento lepídico y expresan CK2, CK20, MUC2.

Expresan CK7 Y TTF-1 en la mitad de los casos, lo que los diferencia de las metástasis del cáncer colorrectal.

Clasificación y biopsia

En la mayor parte de los casos el diagnóstico de cáncer de pulmón se hace mediante las biopsias de volumen reducido o citología, las que permiten diferenciar los tumores de células pequeñas de los de células no pequeñas. No obstante, la determinación del subtipo puede ser dificultosa, ya que el tamaño de la muestra puede generar un artefacto. Por estas razones se creó un algoritmo diagnóstico para esta clase de muestras. La autora propone el empleo de la inmunohistoquímica y preservar parte de la biopsia para el estudio molecular. El marcador TTF-1 es el mejor para el adenocarcinoma productor de mucina, mientras que el P63 y las citoqueratinas 5 y 6 se vinculan con la estirpe escamosa. La detección de las mutaciones del RFCE, KRAS y EML4-ALK debería realizarse para decidir el tratamiento. No se debería hacer el diagnóstico de carcinoma de células grandes en este tipo de muestras. Los tumores con áreas sarcomatoides deberían ser considerados como adenocarcinomas o carcinomas escamosos si tienen componentes compatibles con éstos. Deberían prepararse bloques de células a partir de las muestras citológicas y de líquido pleural.

Consecuencias terapéuticas

El ensayo *Iressa Pan-Asia Study* (IPASS) y otros posteriores demostraron que los portadores de las mutaciones del RFCE tienen una mayor supervivencia libre de progresión si son tratados con gefitinib frente a la quimioterapia convencional, por lo que condujo a la aprobación de este agente como fármaco de primera línea. Esta mutación puede detectarse mediante anticuerpos dirigidos contra la delección del exón 19 y la mutación puntual L858R. La fusión de genes EML4-ALK es un nuevo marcador molecular con valor predictivo. El tratamiento con crizotinib de quienes portan esta mutación presenta un índice de respuesta del 57% y en apariencia no responde a los inhibidores de la tirosina quinasa del RFCE debido a que se excluyen, como también con la mutación KRAS. Por este motivo, la mutación EML4-ALK debería ser evaluada en los pacientes no fumadores y que no presentan otras mutaciones descritas.

Genética y epigenética en el cáncer de pulmón

Se descubrieron 623 genes vinculados con el cáncer de pulmón en 188 muestras provenientes de adenocarcinomas y 1 013 mutaciones, de las que más de la mitad tienen impacto biológico. Además de las mutaciones o delecciones de genes con propiedades antitumorales, el 10% de las lesiones presentan nuevas mutaciones de los genes *NF1* y *RB1*. La mutación del gen *STK11/LKB1* es la tercera en frecuencia en el adenocarcinoma de pulmón. Asimismo, suelen detectarse otras mutaciones que resultan blancos potenciales de los inhibidores específicos de la tirosina quinasa. Se describieron pares de mutaciones de genes que se excluyen mutuamente, como la del *RFCE* y el *KRAS*, las que detienen el ciclo celular en G2.

Las alteraciones de las copias de los genes se correlacionan con distintas vías de señalización intracelular, como las que alteran el funcionamiento de la tirosina quinasa y del ciclo celular. Se descubrió que cerca del 20% de los casos de carcinoma escamoso presentan una amplificación del gen del receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico que podría ser un interesante blanco farmacológico. Se demostró que los grupos de genes alterados de las vías de señalización se asemejan a las variantes histológicas del adenocarcinoma.

Las modificaciones epigenéticas son aquellas que alteran los mecanismos de expresión genética sin que se produzcan cambios en la estructura del ácido desoxirribonucleico como la metilación, las modificaciones covalentes de las histonas y

el silenciamiento genético mediante los microácidos ribonucleicos (microARN). Se encontró que estas modificaciones pueden promover la carcinogénesis pulmonar. La hipometilación ocasiona inestabilidad cromosómica y la hipermetilación en la región del promotor puede modificar la expresión de los genes supresores de tumores.

Las histonas se comportan como reguladoras de la actividad de los genes. La modificación de estas proteínas puede regular la expresión de los genes de porciones determinadas de la cromatina y así influir sobre la diferenciación, el desarrollo, las respuestas a las señales ambientales y la carcinogénesis. La metilación y la acetilación de la histona H4 afectan la regulación transcripcional y la reparación del ADN. Se demostró que puede resultar un factor pronóstico en el estadio inicial del carcinoma escamoso.

Los microARN son fragmentos que no codifican para genes que se hallan en los sitios frágiles del genoma. Pueden ser amplificados, eliminados o silenciados por la metilación. Existen dos clases: los supresores de genes y los amplicones, que tienen potencial oncogénico. Tienen una elevada especificidad. El primer hallazgo de este mecanismo fue la relación inversa entre el micro ARN let-7 y la activación de la proteína Ras. Se detectaron cinco microARN diferentes con valor pronóstico en el adenocarcinoma de pulmón. Los microARN circulan en la sangre y pueden ser herramientas diagnósticas como potenciales blancos terapéuticos.

Conclusiones

La autora destaca la adopción de un criterio multidisciplinario para realizar una nueva clasificación del adenocarcinoma de pulmón. El patrón predominante definirá si se trata de una lesión preinvasiva, mínimamente invasiva o invasiva. El algoritmo propuesto permite la clasificación de muestras citológicas y de escaso volumen mediante marcadores moleculares e inmunohistoquímicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/125123

3 - Imatinib como Terapia Adyuvante para los Tumores del Estroma Gastrointestinal

Sanford M, Scott L

Adis, a Wolters Kluwer Business, Auckland, Nueva Zelanda

[*Imatinib: As Adjuvant Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumour*]

Drugs 70(15):1963-1972, 2010

En un amplio estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, el imatinib, administrado después de la cirugía, se asoció con una supervivencia libre de recurrencia significativamente mayor que la registrada en el grupo placebo.

Los tumores del estroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal tumour* [GIST]) son sarcomas presuntamente originados en las células intersticiales de Cajal o en sus progenitores. Las células precursoras de Cajal, recuerdan los autores, pueden diferenciarse en células de músculo liso o en células de Cajal que controlan los movimientos peristálticos del tracto gastrointestinal. El 39%, 32% y 15% de los GIST se originan en el estómago, en el intestino delgado o en el colon y recto, respectivamente. Muy ocasionalmente surgen

fuera del tracto gastrointestinal, por ejemplo en el mesenterio. La incidencia anual de los GIST es de alrededor de 13 casos por millón; el 45% de dichos tumores tiene un comportamiento maligno. El tamaño del tumor y el índice de mitosis son los parámetros predictivos de metástasis. El tratamiento de primera línea para los GIST consiste en la cirugía; sin embargo, la recidiva posquirúrgica es frecuente. Hasta hace poco tiempo no se disponía de fármacos útiles para los enfermos con tumores inoperables.

El KIT es el receptor para el factor de las células progenitoras (*stem cell factor* [SCF]); es una tirosina quinasa presente en el 95% de los GIST. El receptor KIT es codificado por el protooncogén *KIT*; este factor interviene en el crecimiento y en la diferenciación de las células de Cajal. La mayoría de los GIST se asocia con mutaciones en dicho gen, habitualmente en el exón 11. Una minoría de enfermos tiene mutaciones en otros genes, por ejemplo en el gen que codifica el receptor para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).

El imatinib, recuerdan los autores, es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, eficaz para el tratamiento de los GIST KIT positivos; se lo utiliza en los pacientes con tumores inoperables o con metástasis a distancia. Recientemente, el imatinib fue aprobado en los Estados Unidos y en Europa como tratamiento adyuvante para los enfermos sometidos a cirugía, con tumores KIT (CD117) positivos. Sin embargo, en Europa, el uso del imatinib se limita a los enfermos con riesgo elevado de recidiva. En la presente revisión, los autores revisan la eficacia y la tolerabilidad de la terapia adyuvante con imatinib después de la cirugía de los GIST a partir de una búsqueda bibliográfica en Medline y Embase.

Perfil farmacodinámico

El imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa que se une y bloquea el bcr-abl, el KIT, el PDGFR y tirosinas quinasas específicas de los linfocitos. En los enfermos con GIST, la inhibición de las señales asociadas con mutantes del KIT/PDGFR-alfa se asocia con supresión de la proliferación celular y con recuperación de la sensibilidad a los estímulos de apoptosis.

Las mutaciones más comunes del *KIT* en los enfermos con GIST involucran los exones 11 y 9; el imatinib, en concentraciones de 100 a 200 nmol/l, se asocia con una inhibición de la fosforilación de la tirosina del 50%. En otras neoplasias se requieren concentraciones del imatinib mucho más altas. *In vitro*, el imatinib suprime la fosforilación de la tirosina en las células con mutaciones activadoras del *KIT*, inhibe la proliferación de las células de los GIST e induce la apoptosis celular. Las mutaciones del *KIT* y del *PDGFR* no se presentan simultáneamente en las mismas células; sin embargo, el imatinib reduce la proliferación de alrededor de un tercio de las líneas celulares de los GIST con mutaciones en el *PDGFR*, un fenómeno que sugiere que los enfermos con ciertas mutaciones en dicho gen también podrían beneficiarse a partir del tratamiento con imatinib. Por lo general, el fármaco sólo induce respuestas parciales. Aun así, *in vitro*, las células que no sufren apoptosis en respuesta al imatinib entran en un estado de quiescencia.

En una investigación con 66 enfermos con GIST avanzado, el tratamiento con 400 o 600 mg diarios de imatinib durante 6 meses se asoció con una reducción significativa de los niveles plasmáticos del KIT soluble y con un incremento de la concentración del SCF. El 54% de los enfermos tuvo respuestas objetivas parciales y en otro 28%, la enfermedad se estabilizó.

Las células *natural killer* cumplen un papel importante en la supervivencia de los enfermos con GIST. En un trabajo, los pacientes con GIST avanzado que presentaron una respuesta inmunitaria (aumento de los niveles del interferón gamma)

después de la terapia con imatinib tuvieron una supervivencia libre de progresión (SLP) más prolongada que los enfermos sin respuesta inmunitaria (*hazard ratio* [HR] de 0.29; $p = 0.006$).

El 10% al 15% de los enfermos tratados con imatinib presenta progresión tumoral temprana, tal vez en relación con la resistencia celular primaria asociada con otras mutaciones. Diversos estudios revelaron que en los sujetos con GIST avanzados tratados con 400 a 800 mg diarios de imatinib, las mutaciones del *KIT* y del *PDGFR* predicen la respuesta inicial al tratamiento; los enfermos con mutaciones en el exón 11 del *KIT* tienen con mayor frecuencia respuestas tumorales parciales, menor riesgo de progresión y una mayor supervivencia global. En un estudio con pacientes con mutaciones en el exón 9, el riesgo relativo (RR) de progresión y de muerte aumentó en un 171% y en un 190%, respectivamente, en comparación con los individuos con mutaciones en el exón 11 ($p < 0.0001$ en ambos casos). En los pacientes con mutaciones del exón 9, la terapia con 800 mg diarios de imatinib se asocia con una SLP significativamente mayor que el tratamiento con 400 mg/día (reducción del RR del 61%; $p = 0.0013$).

La progresión tardía, después de una SLP de 3 a 6 meses, obedece a la aparición de resistencia adquirida, por ejemplo por mutaciones secundarias del *KIT*, en el 50% al 70% de los casos.

Perfil farmacocinético

Los datos se obtuvieron de estudios en pacientes de 2 a 82 años con GIST o con leucemia mieloide crónica (LMC). El imatinib se absorbe bien luego de la administración por vía oral. En voluntarios sanos, la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) es de 0.92 $\mu\text{g/ml}$, el tiempo promedio hasta la $C_{\text{máx}}$ ($t_{\text{máx}}$) es de 1 a 2 horas y el área bajo la curva (ABC) promedio de concentración y tiempo es de 0 a 10.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Los valores correspondientes para el principal metabolito son de 0.12 $\mu\text{g/ml}$; de 1 a 1.5 horas y de 1.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. En los enfermos con LMC o con GIST tratados con 400 mg diarios de imatinib durante 28 días, la concentración plasmática promedio en el estado de equilibrio fue de 2.3 y de 2.9 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. En los pacientes con GIST avanzado, los valores del ABC después de cuatro semanas de tratamiento con 400 mg o con 600 mg diarios fueron de 61 y de 75 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La ingesta de alimentos grasos se asocia con una reducción de la $C_{\text{máx}}$ y del ABC de alrededor del 11%; el $t_{\text{máx}}$ aumenta en 1.5 hora. Los valores del ABC aumentan en relación con la dosis, entre los 25 y los 1 000 mg. En voluntarios sanos, la biodisponibilidad absoluta del imatinib en comprimidos de 400 mg es del 98%; en los enfermos con LMC, el volumen de distribución es de 435 l aproximadamente, un fenómeno que indica que el imatinib presenta una amplia distribución extravascular. El imatinib se une en un 95% a las proteínas plasmáticas, especialmente albúmina y alfa1-glucoproteína ácida.

El imatinib es metabolizado por el sistema enzimático citocromo P450, sobre todo por la CYP3A4; el GGP74588 es el principal producto metabólicamente activo, con una eficacia similar a la de la droga madre. Los metabolitos se eliminan fundamentalmente por el tracto gastrointestinal. En sujetos sanos, la vida media de eliminación es de 18 a 40 horas, de manera tal que el fármaco puede administrarse una única vez por día. No es necesario el ajuste de la dosis en relación con el peso o la edad de los enfermos. La toxicidad hematológica depende del porcentaje de la droga no unida a las proteínas plasmáticas.

En los estudios en pacientes de diversas edades, los factores predictivos de la depuración del imatinib incluyeron el peso corporal, la albuminemia y los niveles plasmáticos bajos de alfa-1 glucoproteína ácida. En comparación con los sujetos con función renal normal, los enfermos con daño renal leve a moderado tienen un aumento del ABC de 1.5 a 2 veces; en estos casos es necesario reducir la dosis de imatinib; el fármaco debe utilizarse con mucho cuidado en los pacientes con insuficiencia renal grave. La $C_{\text{máx}}$ y el ABC también aumentan considerablemente en los individuos con daño hepático importante; en estos casos se recomienda la disminución de la dosis en un 25%. Según las recomendaciones europeas, en los pacientes con daño hepático leve, moderado o grave, la dosis no debe superar los 400 mg/día.

La administración simultánea de imatinib con inductores o inductores de la CYP 450 se asocia con modificaciones importantes en la concentración del imatinib. El imatinib también es un fuerte inhibidor competitivo de la CYP2C9, de la CYP2D6, de la CYP3A4 y de la CYP3A5. Cuando el imatinib se utiliza simultáneamente con inductores de la CYP3A4, la depuración de la droga aumenta y la exposición plasmática se reduce. Se debe tener un cuidado especial cuando se lo utiliza con sustratos de la CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho, por ejemplo, ciclosporina, ergotamina y sirolimús. Los enfermos que requieren anticoagulación deben recibir heparina convencional o de bajo peso molecular, en vez de warfarina, que es metabolizada por la CYP2C9 y la CYP3A4. El jugo de pomelo debe evitarse en los enfermos tratados con imatinib, ya que la concentración plasmática del fármaco puede aumentar significativamente. También se debe tener precaución cuando el imatinib se utiliza en combinación con el paracetamol por el peligro potencial de un aumento de los niveles plasmáticos de este último.

Eficacia terapéutica

En un amplio estudio aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo se valoró la eficacia del tratamiento adyuvante con imatinib en más de 700 pacientes de 18 años o más con GIST KIT positivos, de 3 cm o más de diámetro, quienes comenzaron el tratamiento en el transcurso de los 84 días posteriores a la resección completa del tumor. Los enfermos debían tener un estado general de dos puntos o menos en la clasificación del *Eastern Cooperative Oncology Group* y función hepática, renal y hematológica normal. No debían presentar indicios tumorales en los estudios por imágenes. Los pacientes que reunieron los criterios de inclusión fueron asignados al tratamiento con 400 mg diarios de imatinib por vía oral ($n = 359$) o a placebo ($n = 354$); la estratificación se basó en el diámetro del tumor (3 a 5 cm; 6 a 9 cm o 10 cm o más). El tratamiento se mantuvo durante un año o hasta la recurrencia del tumor. En estos casos se inició la terapia con 400 mg diarios (en los sujetos que habían recibido placebo con anterioridad o en los que habían completado el esquema original) o se duplicó la dosis del fármaco (en los enfermos en tratamiento activo). Durante los cuatro años del estudio, los pacientes fueron sometidos a examen físico y radiológico en forma regular y a pruebas de laboratorio. El criterio primario de valoración fue la mediana de la SLR o la muerte de cualquier etiología en la población con intención de tratar (PIT).

El 40% y el 42% de los enfermos asignados al tratamiento con imatinib y con placebo, respectivamente, presentaba tumores de 3 a 5 cm, el 34% de ambos grupos tenía lesiones de 6 a 9 cm y el 26% y 24%, en igual orden, tenía tumores de más de 10 cm. Los pacientes con GIST que recibieron terapia adyuvante con imatinib tuvieron una SLR significativamente mayor que los sujetos del grupo placebo con un HR global de 0.35 ($p < 0.0001$). La SLR estimada al

año, después de una mediana de seguimiento de 19.7 meses, fue del 98% en el grupo activo y del 83% en el grupo control. Hacia el final del análisis, el 8% de los enfermos tratados con imatinib y el 20% de los asignados al placebo presentaron recidivas de los GIST; no se registraron diferencias importantes en la supervivencia global (HR de 0.66). En los análisis exploratorios por subgrupos, la SLR fue significativamente mayor en los enfermos que recibieron imatinib, independientemente del diámetro del tumor. En los análisis de supervivencia para los cuatro años, los HR asociados con el imatinib en relación con el placebo fueron de 0.23 ($p = 0.011$), de 0.50 ($p = 0.041$) y de 0.29 ($p < 0.0001$) en los grupos con tumores de 3 a 5 cm, de 6 a 9 cm y de más de 10 cm, respectivamente.

Tolerabilidad

En el estudio mencionado con anterioridad, los efectos adversos se clasificaron según el *US National Cancer Institute Common Terminology Criteria* (CTC). En la PIT, el 27% de los enfermos que recibieron imatinib y el 25% de los asignados a placebo interrumpieron el protocolo en forma prematura por algún motivo; en el grupo activo, los efectos adversos fueron la causa más común de la finalización temprana del estudio. La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada; el 68% y el 73% de los enfermos de los grupos activo y control, respectivamente, presentaron al menos un evento adverso de grado 1 o 2. El edema, la fatiga, la diarrea, las náuseas y el dolor abdominal fueron las manifestaciones secundarias más frecuentes asociadas con el imatinib. El 31% y el 18% de los enfermos tratados con imatinib y con placebo, respectivamente, presentaron eventos adversos de grado 3 o 4. La neutropenia (3.6% en comparación con 1.2%), el dolor abdominal (3.6% respecto de 1.7%), la dermatitis (3.3% respecto de 0%), la diarrea (3% respecto de 1.5%), el aumento de los niveles de la ALT (2.7% en comparación con 0%), las náuseas (2.4% y 1.2%, en igual orden) y los vómitos (2.4% y 0.6%) fueron los efectos más frecuentes.

Los trastornos hematológicos (neutropenia y trombocitopenia), la hemorragia gastrointestinal o intratumoral, la hepatotoxicidad y la retención de líquidos (ascitis, derrame pleural y edema pulmonar) fueron los efectos adversos graves asociados con el tratamiento con imatinib en los enfermos con LMC, GIST u otras enfermedades.

Dosis y administración

En los Estados Unidos y en Europa, el imatinib está aprobado para el tratamiento de los enfermos adultos con GIST KIT+, luego de la cirugía. En Europa, sólo se lo utiliza en los pacientes con riesgo elevado de recurrencia. La dosis recomendada es de 400 mg/día, luego de la extirpación completa del tumor. Todavía no se estableció la duración óptima de la terapia.

Conclusiones

El imatinib es un tratamiento adyuvante eficaz para los pacientes con GIST, KIT+ operables. En comparación con el placebo, el imatinib prolonga la SLR (HR de 0.35). Según la 2010 *National Comprehensive Cancer Network*, debe considerarse la administración de imatinib durante 12 meses en todos los enfermos con GIST con riesgo elevado o intermedio de recidiva; en algunos casos, la terapia podría ser más prolongada. Según las pautas de 2010 de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO), el imatinib está indicado en los pacientes con un riesgo elevado de recurrencias, después de la cirugía. La valoración del riesgo y los análisis genéticos de las mutaciones permiten seleccionar los candidatos para el tratamiento. Por ahora no se conocen las consecuencias de la terapia con imatinib sobre la

aparición posterior de resistencia ni sobre la supervivencia global; los estudios actualmente en marcha sin duda serán de gran ayuda en este sentido, señalan por último los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/120595

4 - Clasificación Internacional Multidisciplinaria del Adenocarcinoma de Pulmón de la International Association for the Study of Lung Cancer, la American Thoracic Society y la European Respiratory Society

Travis W, De Oliveira Santos A, Brambilla E, Yankelewitz D

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.; Departamento de Psicología Social e do Trabalho do Instituto de Psicologia da USP, San Pablo, Brasil

[International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma]

Journal of Thoracic Oncology 6(2):244-285, Feb 2011

Sobre la base de la información científica disponible, se presentan recomendaciones para una nueva clasificación de los adenocarcinomas de pulmón con fundamentos patológicos, clínicos y radiológicos, con la posibilidad de su potencial incorporación en la nueva versión del sistema de estadificación TNM.

El adenocarcinoma (AC) es la variante histológica más frecuente del cáncer de pulmón en muchos países, pero se describen grandes divergencias en su presentación clínica, radiológica, molecular y patológica. Pese a los avances científicos, no existen aún criterios universales para la clasificación de los subtipos de AC, en especial para aquellas neoplasias consideradas previamente como carcinomas bronquioloalveolares (CBA). La elaboración de criterios estandarizados se considera de gran importancia en términos de la investigación, la elección del tratamiento y la estimación del pronóstico.

Los autores enfatizan que el diagnóstico de AC pulmonar requiere un abordaje multidisciplinario, mientras que los modelos de clasificación previos propuestos por la OMS fueron redactados por médicos patólogos. La actual necesidad de una clasificación revisada se fundamenta en los últimos avances en oncología médica, biología molecular y radiología. Se destacan los recientes descubrimientos acerca de la actividad de los inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) en presencia de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la importancia de descartar el diagnóstico de carcinoma escamoso (CE) para definir la indicación de pemetrexed o bevacizumab y la descripción de la correlación entre la radiología y la anatomía patológica en los informes de tomografía computarizada para los CBA o los tumores de crecimiento rápido.

Si bien los criterios histológicos continúan siendo los parámetros fundamentales de la nueva clasificación, estas normativas contaron con la colaboración de especialistas en patología, clínica, radiología, cirugía y biología molecular. El objetivo constituye no sólo lograr el diagnóstico más apropiado, sino también lograr la manipulación adecuada de las muestras que permita la realización de pruebas inmunohistoquímicas, moleculares o ambas. Asimismo y por primera vez, se incluye un abordaje de las biopsias pequeñas y el diagnóstico citológico.

Además, se reconoce la importancia de la distinción entre el CE, el AC y el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no especificado (NE) en sujetos con cáncer avanzado. Se estima que el 70% de los tumores de pulmón se diagnostican mediante biopsias pequeñas o citología, dado el mayor uso de la punción con aguja transbronquial (PATB) a ciegas o guiadas por ecografía transbronquial, así como la aspiración esofágica orientada por ecografía.

Pese a que se enfatiza en esta nueva clasificación el uso y la integración de recursos de inmunohistoquímica y estudios moleculares, se reconoce que estas técnicas no siempre se encuentran disponibles, por lo cual se presenta también un abordaje simple mediante la utilización de la tinción convencional con hematoxilina y eosina.

Métodos

Esta clasificación internacional multidisciplinaria es el resultado de un trabajo conjunto de la *International Association for the Study of Lung Cancer*, la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*. Se definió como objetivo la elaboración de un abordaje integrado (clínico, radiológico, molecular y patológico) para la clasificación de las distintas variantes de AC, con la identificación de factores pronósticos y predictivos, así como de metas terapéuticas.

Los expertos realizaron una revisión sistémica en la que, de un total de 11 368 artículos inicialmente identificados, se eligieron 312 estudios en los que se evaluaron parámetros específicos vinculados con las características de los ensayos y los aspectos clínicos, patológicos, radiológicos, moleculares y quirúrgicos. Sobre la base de los resultados, se propusieron recomendaciones de acuerdo con los criterios GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*). Los resultados de las sucesivas reuniones de expertos fueron validados mediante proyectos separados en los que se analizaron, entre otros, las biopsias mínimas, el grado histológico, los AC en estadio I y la correlación entre la radiología y la patología para los AC *in situ* y los AC mínimamente invasores (AC-MI).

Clasificación patológica

La histopatología constituye el fundamento de esta clasificación, si bien el diagnóstico del cáncer de pulmón es un proceso multidisciplinario en el cual se requiere una correlación con la clínica, la radiología, la cirugía y el estudio molecular. Dada la confusión desencadenada por el uso de la expresión "CAB" en modelos previos de clasificación, los autores recomiendan abandonar la utilización de este concepto, en el que se incluyen los AC *in situ*, los AC-MI, los AC con predominio lepidico y los AC mucinosos invasivos.

Clasificación de las piezas de resección

En diferentes estudios se ha señalado que la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con AC solitarios y periféricos con crecimiento lepidico puro se acerca al 100%. Asimismo, más del 90% de los AC pulmonares corresponden al subtipo mixto de la clasificación más reciente de la OMS. Por lo tanto, se propone una tipificación amplia de los subtipos histológicos con el fin de efectuar un abordaje semicuantitativo de la proporción de los distintos componentes (acinar, papilar, micropapilar, sólido, lepidico).

La hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) ha sido reconocida previamente como una variante preinvasora del AC pulmonar, sobre la base de estudios que incluyeron el reconocimiento de alteraciones moleculares (clonalidad,

mutaciones de los genes *KRAS* y *EGFR*, metilación, anomalías epigenéticas en la vía del Wnt, entre otras). En la presente propuesta de clasificación, se reconoce el AC *in situ* como otra variante preinvasiva de la enfermedad. Mientras que la HAA es la contrapartida de la displasia escamosa, el AC *in situ* constituye un equivalente del llamado CE *in situ*.

La HAA se define por la proliferación pequeña y localizada de neumocitos tipo II, células de Clara o ambos, con nivel leve a moderado de atipia. Se verifica la presencia de espacios intercelulares e inclusiones intranucleares. Por otra parte, el AC *in situ* (antes incluido entre los CAB) se reconoce como un AC localizado, de hasta 3 cm, con crecimiento de células neoplásicas restringido a lo largo de estructuras alveolares preexistentes (crecimiento lepidico) y sin invasión del estroma, los vasos o la pleura. Se subdividen los AC *in situ* en variantes mucinosas y no mucinosas (las más frecuentes, originadas en células de Clara, neumocitos tipo II o ambos). En este contexto, los autores recomiendan fuertemente el uso de la nomenclatura "AC *in situ*" para los AC de hasta 3 cm, solitarios, con crecimiento lepidico puro, asociados con una supervivencia específica para la enfermedad del 100% en caso de resección completa.

Por otra parte, los AC-MI se definen como AC solitarios y de hasta 3 cm, con un patrón de predominio lepidico e invasión no mayor de 5 mm en cualquier dirección. Este criterio puede aplicarse en múltiples tumores sincrónicos, pero no en caso de metástasis intrapulmonares. El componente invasor de los AC-MI puede definirse sobre la base de un subtipo histológico diferente del lepidico o de las células tumorales que invade el estroma. Se excluye el diagnóstico de AC-MI ante invasión de la pleura o los vasos sanguíneos o linfáticos, o bien en presencia de necrosis tumoral. De este modo, los expertos recomiendan con firmeza la utilización de la nomenclatura "AC-MI" para aquellos AC solitarios, de hasta 3 cm, con predominio de componente lepidico y pequeños focos de invasión de hasta 5 mm, en asociación con una supervivencia específica para la enfermedad cercana al 100% en caso de resección completa.

Se advierte que el diagnóstico de certeza de AC-MI o HAA no puede efectuarse si no se dispone de biopsias completas de la lesión. En las lesiones mayores de 3 cm, se prefiere la descripción de "AC con predominio lepidico, con sospecha de AC *in situ* o HAA".

En otro orden, los AC invasores incluyen al 70% al 90% de los tumores reseccionados, por lo cual uno de los elementos de mayor importancia de esta clasificación consiste en presentar un enfoque práctico de los AC heterogéneos. En función de la información disponible, se propone la evaluación exhaustiva de los subtipos histológicos en forma semicuantitativa. De esta forma, los tumores individuales se clasifican de acuerdo con el subtipo predominante y se informan los porcentajes de los distintos subtipos. Se especula que, en aquellos sujetos con múltiples AC pulmonares, la tipificación del subtipo histológico podría permitir la distinción entre las metástasis y las formas metacrónicas o sincrónicas.

Se señala que el AC con predominio lepidico se define por la presencia de células de Clara o neumocitos tipo II atípicos que crecen a lo largo de la superficie o la pared alveolar de un modo similar al descrito en el AC *in situ* o la HAA, pero con la presencia de invasión no menor de 5 mm en su mayor eje. Para aquellos AC que se clasificaban previamente como formas mixtas con predominio del antes denominado CAB no mucinoso, se recomienda con firmeza la nomenclatura "AC con predominio lepidico" en lugar de "subtipo mixto".

El AC con predominio acinar se caracteriza por una mayor proporción de componentes glandulares, con una luz central rodeada de células neoplásicas. Estos AC pueden contener

mucina y resulta difícil su diferenciación de los AC *in situ* colapsados. En cambio, los AC con predominio papilar se distinguen por el mayor crecimiento de células glandulares a lo largo de un núcleo central fibrovascular que puede confundirse en los cortes transversales con un AC *in situ* con paredes alveolares. En la variante micropapilar no se reconocen núcleos fibrovasculares y las células atípicas son pequeñas, con mínima atipia nuclear. Esta forma micropapilar se asocia con peor pronóstico, por lo cual se recomienda su incorporación a la clasificación como un subtipo histológico relevante.

Por otra parte, los investigadores mencionan que el AC mucinoso invasor (antes llamados CBA mucinosos) se caracteriza por la morfología caliciforme o columnar de las células neoplásicas, con la presencia de abundante mucina intracitoplasmática. Las atipias pueden incluso estar ausentes, pero los tumores se vinculan con una heterogeneidad similar a los formas no mucinosas en términos de los subtipos histológicos. Los AC mucinosos invasores se distinguen de las variantes mucinosas de AC *in situ* o AC-MI por su tamaño, la cuantificación de la invasión, la existencia de múltiples nódulos y la falta de un borde circunscrito. Se propone que los AC antes denominados CBA mucinosos sean clasificados como AC mucinosos *in situ*, AC-MI mucinosos o AC mucinosos invasores, en función de sus características. Además, se recomienda la denominación "AC pulmonares con morfología entérica" para aquellos tumores primarios con semejanzas histológicas con el AC colorrectal que no presentan marcadores inmunohistoquímicos de diferenciación entérica.

Clasificación de las biopsias mínimas y la citología

Debido a la necesidad de mejorar la diferenciación entre los CE y los AC, en función de las terapias específicas, existe un mayor interés clínico en la aplicación de recursos para optimizar el diagnóstico a partir de biopsias mínimas o muestras de citología. En este contexto, se señala que la confirmación de un AC permitiría la implementación de esquemas terapéuticos con pemetrexed o bevacizumab, así como la identificación de la mutación en el gen *EGFR* constituye una potencial indicación de terapia con ITQ. Se destaca la necesidad de informar los casos en los cuales se requirieron tinciones especiales para definir el diagnóstico. En este sentido, las muestras de tejido deben manipularse con precaución, no sólo para la confirmación del diagnóstico, sino también para maximizar la cantidad de material disponible para los estudios moleculares. Los expertos recomiendan a cada institución la conformación de equipos multidisciplinarios para coordinar el abordaje más apropiado para la obtención y procesamiento de las biopsias o las muestras para examen citológico.

Se advierte que, en virtud de su heterogeneidad histológica, las biopsias mínimas o las muestras para citología pueden no resultar representativas de la totalidad del tumor, con potenciales discrepancias con el diagnóstico final de la pieza quirúrgica. En este contexto, en ocasiones es imposible confirmar la presencia de AC *in situ*, AC-MI, carcinoma de células grandes o carcinoma pleomorfo en este tipo de preparados. Por lo tanto, se recomienda no utilizar esta nomenclatura en estas muestras, prefiriendo el concepto de "patrón de crecimiento lepidico" en ausencia de invasión y evitar la denominación "carcinoma de células grandes" hasta disponer de un examen completo.

Dado que el antígeno TTF-1 parece el biomarcador más adecuado para el reconocimiento de un AC, se lo considera una herramienta para confirmar el diagnóstico. Su especificidad para los neumocitos lo convierte también en un recurso para definir el origen pulmonar de una metástasis de AC. Como contrapartida, el marcador p63 se define como un parámetro confiable para el reconocimiento de los CE. Por

otra parte, la tinción positiva con citoqueratina 7 es más habitual en pacientes con AC que en aquellos con CE. En una biopsia mínima con diagnóstico de CPCNP, la marcación positiva con TTF-1 permitirá su clasificación como "CPCNP, probable AC", aun en presencia de marcadores de CE.

Se reconoce que, cuando se dispone de muestras apareadas de biopsia y citología, ambos especímenes deben evaluarse en conjunto para incrementar la especificidad y evitar diagnósticos discordantes. Los materiales obtenidos por aspiración y las muestras de derrames pueden contener más células que una biopsia mínima lograda en el mismo procedimiento, por lo cual todas las muestras deben preservarse como bloques celulares disponibles para la aplicación de técnicas de diagnóstico molecular o histoquímico.

Por otra parte, los investigadores recomiendan evitar la denominación CPCNP-NE, la cual se reservaría para los casos en que no resulta posible un diagnóstico más específico mediante estudio morfológico, tinciones especiales o ambos. Asimismo, se hace énfasis en evitar la denominación de "carcinoma no escamoso" en los informes de anatomía patológica, dado que este concepto involucra diversos tipos histológicos con diferencias en los posibles tratamientos.

En relación con la detección de la mutación en el gen *EGFR*, que puede modificar la conducta terapéutica, se recomienda su pesquisa ante los diagnósticos de AC, CPCNP-NE con probable AC o CPCNP-NE. En presencia de características morfológicas o inmunohistoquímicas equívocas, se recuerda que la presunción diagnóstico de CE excluye la pesquisa de ciertas pruebas moleculares y modifica el esquema terapéutico a elegir. Se advierte que, en los casos de muestras con características sarcomatoides (intenso pleomorfismo nuclear, células malignas gigantes, células fusiformes), se debe optar por el diagnóstico de AC o CE en presencia de elementos glandulares o epiteliales definidos. En caso contrario, se propone la denominación "CPCNP escasamente diferenciado con células fusiformes o gigantes". Se propone además la implementación de marcadores para neoplasias de origen neuroendocrino (CD56, cromogranina, sinaptofisina) en aquellas muestras en que la morfología permite sospechar este diagnóstico.

Parámetros clínicos

Los autores informan que la histología de AC constituye un importante factor predictivo en términos pronósticos para la terapia con pemetrexed en pacientes con cáncer avanzado. Asimismo, la diferenciación entre el AC u otros CPCNP y el CE resulta relevante en función del eventual riesgo de hemorragia potencialmente mortal en los individuos con CE que reciben bevacizumab. Además, se hace hincapié en el valor de las mutaciones del gen *EGFR* como marcador predictivo y validado de la respuesta de la supervivencia libre de progresión ante la terapia con EGFR-ITQ en sujetos con AC avanzado.

Para el abordaje clínico se consideran como métodos de obtención de muestras en enfermos con lesiones nodulares periféricas la biopsia transtorácica guiada por tomografía computarizada (TC), la broncoscopia, la resección sublobular o la lobectomía. En presencia de lesiones mediastínicas, la PATB a ciegas o guiada por ecografía endobronquial, la mediastinoscopia, la videotoracoscopia o el procedimiento de Chamberlain se proponen como técnicas adecuadas.

Se admite que los principales factores clínicos independientes relacionados con el pronóstico en sujetos con AC son el estadio, el estado general, la edad y el sexo. Si bien la histología también se asocia con relevancia en términos predictivos, el uso de marcadores moleculares, como las mutaciones del gen *EGFR*, permite definir la sensibilidad a terapias como el erlotinib o el gefitinib. En trabajos recientes se

observó que la cantidad de copias y la expresión de la proteína EGFR también constituyen marcadores asociados con una mejor supervivencia global en individuos medicados con gefitinib. En relación con la translocación *EML4/ALK*, se la ha señalado recientemente como un biomarcador de respuesta al crizotinib. Se recomienda en consecuencia la detección de las mutaciones del gen *EGFR* en los enfermos con AC avanzado, dados los beneficios descritos en estos casos para la terapia con ITQ en ensayos aleatorizados de fase III en términos de la tasa de respuesta y de la supervivencia libre de progresión.

Parámetros moleculares

En los individuos con AC pulmonar, se ha reconocido que la presencia de mutaciones del gen *EGFR* no sólo constituye un marcador validado de respuesta al uso de ITQ como primera línea de tratamiento, sino que se vincula con una evolución más indolente de la afección. Se destaca que las mutaciones de los genes *EGFR* y *KRAS* aparecen mutuamente excluyentes, si bien los enfermos con ambos marcadores negativos podrían aun presentar niveles detectables de la fusión *EML4/ALK*.

De acuerdo con los análisis de agrupamiento jerárquico a nivel molecular, se verifica que los AC pulmonares se inician a partir de un origen histogenético diferente según su procedencia a partir de la unidad respiratoria terminal (neumonocitos tipo II o células de Clara, con expresión de TTF-1) o de las células bronquiales basales o mucosas. La prevalencia y la especificidad de las mutaciones en los sujetos con AC ha permitido señalar que la frecuencia de mutaciones en el gen *EGFR* es mayor en pacientes de origen asiático, no fumadores y con neoplasias no mucinosas, mientras que las mutaciones del gen *KRAS* son más comunes en enfermos de otro origen étnico, fumadores y con AC mucinosos invasivos. En cambio, la traslocación *EML4/ALK* parece más frecuente en varones jóvenes no fumadores. Se reconoce que, en distintos metanálisis, la presencia de distintos marcadores inmunohistoquímicos se relaciona en forma significativa con el pronóstico, si bien el nivel de asociación estadística es relativamente débil.

Sobre la base de esta información, los autores agregan la necesidad de mayor investigación en términos de la variación del recuento de copias de estas mutaciones y de los marcadores proteómicos y genómicos para definir su asociación con las variables clínicas y patológicas. Por otra parte, la evaluación de los microARN es una estrategia que requiere mayor evaluación antes de definir su utilidad para la estratificación de riesgo de los pacientes con AC pulmonar.

Parámetros radiológicos y quirúrgicos

Se propone definir como nódulo no sólido en la TC las áreas focales con mayor atenuación pulmonar con preservación de los márgenes de las estructuras normales. El concepto de nódulo sólido se aplica en esta propuesta a las áreas focales cuya densidad oscurece las de las estructuras normales, mientras que la definición de nódulo semisólido se preserva para las opacidades nodulares y focales con componentes sólidos y en vidrio esmerilado. Si el tamaño de estas lesiones supera los 3 cm se prefiere denominarlos masas, en concordancia con el límite propuesto para la definición de los AC *in situ* y la HAA, evitando el antiguo concepto de CBA.

En relación con los AC invasores, se presentan en general como nódulos sólidos, si bien se reconocen también lesiones

semisólidas u ocasionalmente no sólidas. La presencia de espículas de más de 2 mm de espesor se ha correlacionado con metástasis ganglionares, invasión vascular y menor supervivencia después de la cirugía. Por el contrario, la presencia de broncograma aéreo permite sospechar un tumor bien diferenciado y la ausencia de retracción pleural en estadios tempranos es un marcador de buen pronóstico. Se advierte que la existencia de muescas o bordes cóncavos en los AC sólidos se ha vinculado con peor diferenciación y pronóstico adverso.

Por otra parte, parece promisoría la aplicación de otros métodos como la TC por emisión de positrones o la resonancia magnética.

Los expertos recuerdan que los radiólogos que realizan una biopsia deben obtener material suficiente para la microscopía convencional y los análisis moleculares e inmunohistoquímicos. La TC con cortes finos permite, en presencia de lesiones parcialmente sólidas, definir el tamaño del componente sólido y el volumen total. En caso de efectuar seguimiento mediante estudios por imágenes, los cambios en la forma, el tamaño y la atenuación constituyen elementos para definir el momento apropiado para una intervención.

En otro orden, esta nueva clasificación de los AC motiva la aparición de dudas relacionadas con la aplicación de procedimientos quirúrgicos. En este contexto, se señala que el papel definitivo de las resecciones sublobulares limitadas no ha sido determinado, dada la falta de datos de estudios prospectivos aleatorizados. Del mismo modo, la extensión de la adenectomía en los sujetos con AC en estadios tempranos aún es motivo de debate. Se advierte que la precisión de las biopsias por congelación para determinar la presencia de invasión o de márgenes de seguridad requiere mayor investigación.

Repercusiones

Los autores acotan que, aun en ausencia de recursos, esta nueva clasificación puede implementarse sobre la base de la aplicación de microscopía óptica. En presencia de dificultades con el diagnóstico diferencial, se propone la mención de la imposibilidad de realizar tinciones especiales en el informe patológico. El enfoque de los pacientes con AC no difiere ante la falta de aplicación de técnicas especiales. Cuando no se dispone de datos acerca de las mutaciones de los genes *EGFR* o *KRAS*, estos enfermos se tratan con cirugía y quimioterapia convencionales.

Se hace énfasis que los contenidos de esta nueva clasificación podrían integrarse a la próxima clasificación del sistema TNM. Entre otros, se cita que los AC *in situ* se definirían como un estadio Tis y se propone la inclusión de los AC-MI como T1mi, en analogía con el carcinoma mamario microinvasor. En el caso de múltiples AC, la subtipificación histológica permitiría distinguir entre la existencia de metástasis intrapulmonares o bien las lesiones primarias metacrónicas o sincrónicas.

Los investigadores concluyen destacando la necesidad de la evaluación de estas recomendaciones en sujetos con AC en estadios precoces o avanzados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/125128

5 - El Cáncer de Pulmón en los Pacientes con VIH

Pakkala S, Ramalingam S

Emory University School of Medicine, Atlanta, EE.UU.

[Lung Cancer in HIV-Positive Patients]

Journal of Thoracic Oncology 5(11):1864-1871, Nov 2010

Desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad, el cáncer de pulmón se ha transformado en una de las principales causas de muerte de los individuos con VIH. Además de su peor pronóstico, el tratamiento suele dificultarse debido a la condición general del paciente y a que presentan un riesgo de mortalidad perioperatoria superior al de la población no infectada.

Desde el descubrimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en 1981, se encontró que se asociaba con distintos cánceres como el linfoma no Hodgkin, el sarcoma de Kaposi y el cáncer cervical, los cuales se denominaron cánceres marcadores de sida (CMS). A partir de 1996, momento en el que se introdujo la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), disminuyó su incidencia. En forma previa a esta etapa, los cánceres no marcadores del sida (CNMS) representaban entre el 10% y el 20% de todos los cánceres de esta población. Luego de la introducción de la TARGA, estas neoplasias duplicaron su incidencia y, en un trabajo reciente, se verificó que los CNMS representan hasta el 71% de todas los cánceres en este grupo de personas. Se estima que un tercio de los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) mueren de cáncer. Entre ellos, el cáncer de pulmón (CP) es el que presenta la mortalidad más alta, ya que tiene una mayor incidencia y un peor pronóstico en comparación con la población general.

Incidencia

Durante el inicio de la epidemia de sida, los CP aparecían en los individuos con VIH menores de 40 años. En la época previa a la TARGA se observó que la tasa de incidencia del CP era superior a la de la población general; sin embargo, estos datos son controvertidos, debido a que los estudios incluían un número reducido de pacientes. En el estudio más amplio (302 834 casos) se demostró que el CP es el más frecuente de todos y que su tasa de incidencia estandarizada supera a la de la población general. Además, se encontró que aumentó en forma paralela a la epidemia de sida en Estados Unidos; en Europa, en cambio, la tasa de incidencia fue similar entre los individuos con VIH o sin él. Tras el inicio de la terapia antirretroviral (TAR), el paciente infectado por el VIH presenta un riesgo mayor de sufrir un CP que los individuos no infectados. No obstante, algunos autores sugieren que el uso de la TARGA puede disminuir la incidencia de CP. El seguimiento prolongado de los pacientes con VIH luego de la TARGA mostró que la incidencia del CP permanece elevada a pesar de su disminución en la población global.

En un metanálisis de 847 casos de CP se comprobó que la disponibilidad de la TARGA no modificó significativamente la incidencia de CP. En un trabajo en el que se evaluó el impacto de la TAR sobre la incidencia de CNMS, se verificó que la TARGA puede aumentar o disminuir la incidencia de esta neoplasia. En una serie extensa se vio que esta terapia disminuye la incidencia de CP. Estos datos concuerdan con los de un trabajo francés. En otro estudio, en el que se evaluó el efecto de la TAR en forma continua o intermitente, se encontraron diferencias tan pequeñas que se concluyó que la TAR se asocia con una disminución de la tasa de incidencia de CP.

Factores de riesgo

Aproximadamente el 51% de los pacientes con VIH son fumadores. Esta diferencia se atribuyó a que estas personas fuman entre 2 y 3 veces más que la población general. Se comprobó que entre los sujetos que mueren de cáncer de las vías respiratorias, más del 96% son fumadores. En un trabajo en el que fue corregido el riesgo de CP en los fumadores, se halló que el VIH se asocia con el CP. Otros autores encontraron que los pacientes con VIH presentan un riesgo mayor que la población general. Además del tabaquismo, el uso de drogas por vía intravenosa también está vinculado con un riesgo elevado de CP; sin embargo, esta información no es congruente y probablemente se deba a la alta incidencia de tabaquismo entre quienes usan drogas por vía intravenosa.

Si bien los factores de riesgo conductuales son diferentes entre los pacientes con sida y los trasplantados, en un metanálisis se comprobó que el riesgo de CP entre estos individuos es similar, lo que llevó a considerar el hecho de que la inmunodeficiencia puede aumentar el riesgo de cáncer. A pesar de ello, las tasas de incidencia se incrementaron desde el uso de la TARGA, por lo que los autores consideran que ésta es una consecuencia del incremento de la prevalencia del VIH en una población de mayor edad. No obstante, existen indicios que sugieren que el uso de la TARGA disminuye la tasa de incidencia estandarizada.

Aparentemente, el riesgo de CP no se correlaciona con el recuento de células CD4; de hecho, los pacientes con diagnóstico de cáncer no relacionado con el sida tiene un recuento promedio de CD4 significativamente superior al de los sujetos con neoplasias vinculadas con el VIH; aun así, se demostró que el riesgo de cáncer se duplica cuando el recuento de CD4 cae por debajo de 500/mm³. Otros autores observaron que el riesgo se incrementa cuando el conteo es inferior a 200. También verificaron que existe una leve correlación inversa entre el recuento de CD4 y el estadio de la enfermedad. Si bien se desconoce el papel de la inmunodeficiencia, los autores consideran que ésta constituye un factor de riesgo para la aparición de cáncer. No se ha demostrado que el VIH pueda resultar oncogénico. Los estudios de carga viral la relacionaron con la gravedad del cáncer, pero no con su incidencia. A pesar de haberse encontrado oncoproteínas de los papiloma virus humanos vinculadas con los adenocarcinomas, ningún estudio pudo demostrar una relación causal entre este virus y el CP.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con VIH y CP presentan un promedio de edad significativamente menor que la población general (46 años frente a 64 años). La asociación entre VIH y CP ocurre en los varones en un 90% de los casos, y actualmente la incidencia en el sexo opuesto está en ascenso. Inclusive algunos trabajos hallaron que el riesgo en las mujeres es mayor. Asimismo, se comprobó que las personas norteamericanas de raza negra infectadas por VIH presentan un riesgo mayor.

Aparentemente, los pacientes infectados por el VIH tienen una mayor probabilidad de ser sintomáticos con respecto a los controles. Se ha descrito tos, adelgazamiento, dificultad respiratoria, taquicardia y fiebre. En la radiología convencional suelen observarse masas e infiltrados en más de la mitad de los casos y suelen comprometer a la periferia. En la mitad de los casos se presentan adenopatías y, en un tercio de los pacientes, derrame pleural. Las variantes histológicas más comunes son el adenocarcinoma (34% al 67% de los casos), el carcinoma escamoso (17% al 39%), carcinoma de células grandes (3% al 16%) y el carcinoma bronquioloalveolar (2% al 3%). El cáncer de células

pequeñas comprende entre el 6% y el 14% de los casos. Los autores afirman que la mayor parte de los pacientes se encuentran en estadios avanzados (estadio III, 18% al 29%, y estadio IV, 50% al 68%).

Tratamiento

En la actualidad sólo un 12% de estos pacientes son tratados. El deterioro del estado general es el primer motivo por el cual estos enfermos no reciben tratamiento, como tampoco cirugía. El advenimiento de la TARGA no incrementó el porcentaje de pacientes que se someten a cirugía. En 3 trabajos diferentes se comprobó que el 66% de los individuos con VIH y CP son inoperables, si bien se ha publicado que las resecciones son factibles en los sujetos con recuentos de CD4 < 200/mm³. Estos pacientes reciben principalmente radioterapia (39%), quimioterapia (10%) y tratamientos combinados (13%). Se observó que los sujetos infectados por VIH pudieron recibir una cantidad de ciclos de quimioterapia similar a la del resto de la población. En un estudio realizado sobre 74 pacientes se verificó que sólo 3 fallecieron de sida, mientras que el resto de las defunciones fueron atribuibles al cáncer. En apariencia, las infecciones oportunistas complican a una minoría de los casos con un recuento promedio de CD4 de 150/mm³. Se ha demostrado que los pacientes con VIH presentan complicaciones hematológicas de la quimioterapia similares a las de los sujetos no infectados. Algo semejante sucede con la incidencia de esofagitis posterior a la radioterapia. Aún se desconocen las interacciones posibles entre la quimioterapia antineoplásica y la TAR.

Los autores señalan que el CP representa el 15% de los fallecimientos de los sujetos con VIH. En esta población, el promedio de la supervivencia oscila entre 3 y 9 meses. En un trabajo que concuerda con estos hallazgos, también se encontró que el uso de la TARGA es un factor de buen pronóstico. La supervivencia por estadio es similar a la de las personas sin VIH, pero la alta mortalidad probablemente se atribuya al deterioro del estado general de los pacientes con este virus. Otros autores comprobaron una mediana de supervivencia de 23 meses en quienes recibieron quimioterapia y un índice de supervivencia a 4 años del 54%. Sin embargo, los autores destacan que la supervivencia global es reducida, aun en la era de la TARGA, inclusive en los enfermos que se sometieron a cirugía, en cuyo caso la mortalidad duplica la de los pacientes no infectados.

Conclusiones

Los autores concluyen que el CP se ha transformado en una causa significativa de muerte desde la disminución de las enfermedades marcadoras del sida, ya que esta población tendría una probabilidad entre 2 y 3 veces superior de padecerlo. Si bien la inmunodeficiencia no es un factor de riesgo, las personas con recuento de CD4 < 500/mm³ presentan un riesgo aumentado. La TAR no modifica el riesgo de CP; sin embargo, un recuento de CD4 > 500/mm³ podría tener un efecto protector frente al CP.

Presumen que el tabaquismo aumenta más el riesgo de CP en las personas con VIH que en la población general. Si bien la pesquisa del CP no ha modificado su mortalidad y existe poca información acerca de la población infectada por VIH, los autores consideran que debe investigarse en forma exhaustiva toda sintomatología pulmonar o anomalía en la radiología. En esta población, el 60% de los casos de CP tenían placas sin signos de malignidad un año antes del diagnóstico de la neoplasia.

Los pacientes con CP sufren una forma más agresiva de CP y peor pronóstico, lo que sería atribuible a que los médicos son reticentes a tratar sujetos con enfermedades crónicas e inmunosuprimidos. A pesar de ello, en estudios reducidos se verificó que el tratamiento del CP aporta beneficios y sus efectos adversos son tolerables. No obstante, existe escasa información como para conducir el tratamiento antineoplásico de estos sujetos. Los autores consideran que la caracterización de las anomalías moleculares como la mutación del receptor para el factor de crecimiento epidérmico, entre otras, permitirá ajustar el tratamiento del CP para los pacientes con el VIH.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120598

6 - Estrategias Terapéuticas Actuales para el Tratamiento del Cáncer Vesical Invasivo y Metastásico

Vishnu P, Mathew J, Winston W

Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

[Current Therapeutic Strategies for Invasive and Metastatic Bladder Cancer]

Onco Targets and Therapy (4):97-113, Jul 2011

Existen diferentes tipos de cáncer vesical que incluyen formas superficiales menos graves y formas invasivas que ponen en riesgo la vida de los pacientes y requieren un tratamiento adecuado. Es necesario contar con información adicional que permita definir mejor las estrategias terapéuticas a aplicar en cada paciente.

La incidencia de cáncer vesical varía según la región considerada y es máxima en Europa, Estados Unidos y el norte de África. Esta entidad se presenta principalmente en hombres y se asocia con el hábito de fumar, la exposición a diferentes compuestos como el arsénico y la infección generada por *Schistosoma hematobium*. La relación entre la incidencia y la mortalidad vinculada con el cáncer vesical se aproxima a 1:5. Esto permite apreciar que muchos casos de cáncer vesical son superficiales y no invasivos o metastásicos.

Existen diferentes tipos de cáncer vesical. El de células transicionales es el más frecuente y se observa en más del 90% de los casos. El carcinoma de células escamosas tiene lugar en el 6% al 8% de los casos. Finalmente, los adenocarcinomas se observan en el 2%. Además, el cáncer vesical se clasifica en superficial, invasivo y metastásico. Cada categoría tiene características particulares en términos de biología, fenotipo, pronóstico y tratamiento.

El cáncer vesical superficial incluye el carcinoma papilar, los tumores planos *in situ* y los tumores que invaden el tejido conectivo subepitelial. Estos tumores representan el 70% de los casos de diagnóstico reciente. El tratamiento inicial del cáncer superficial consiste en la resección transuretral cistoscópica completa seguida por la terapia intravesical adyuvante con *Mycobacterium bovis* vivo atenuado o mitomicina, entre otros agentes. En el 25% de los casos se observa evolución hacia formas metastásicas o invasivas a pesar del tratamiento.

El cáncer vesical invasivo que afecta el tejido muscular es agresivo. En el 50% de los casos se observa diseminación metastásica y conduce al óbito. La mayoría de las metástasis tienen lugar en los ganglios linfáticos, aunque también puede

observarse en hígado, pulmón y tejido óseo, entre otras localizaciones. Se estima que en un tercio de los casos el diagnóstico tiene lugar en presencia de cáncer vesical avanzado. Asimismo, el 15% al 30% de los tumores superficiales de alto grado evoluciona hacia la invasión del plano muscular dentro de los 5 años de seguimiento.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las estrategias terapéuticas multimodales actuales aplicadas en pacientes con cáncer vesical metastásico e invasivo. También se evaluaron los factores predictivos y pronósticos de importancia terapéutica y el manejo de los pacientes con cuadros tóxicos relacionados con el tratamiento.

Estadificación del cáncer vesical

Los pacientes con tumores vesicales deben ser evaluados mediante exploración bimanual bajo anestesia, biopsia o resección endoscópica y confirmación histológica del diagnóstico. El engrosamiento de la pared vesical o la presencia de una masa son indicadores de tumor invasivo. La estadificación tumoral se llevará a cabo mediante diagnóstico por imágenes, aunque generalmente es necesario contar con la anatomía patológica para confirmar la diseminación.

Según el *American Joint Comitee on Cancer (AJCC)*, la infiltración muscular se corresponde con un estadio T2, la extensión hacia el tejido adiposo perivesical define el estadio T3 y la invasión de órganos adyacentes se corresponde con un estadio T4. La presencia de metástasis ganglionar única o múltiple en la pelvis se define como N1 y N2, respectivamente, en tanto que la invasión de múltiples ganglios ilíacos se corresponde con un estadio N3. Finalmente, la presencia de metástasis se define con la letra M. Tanto la cantidad de ganglios afectados como el tamaño tumoral y la extensión extraganglionar afectan en forma negativa la supervivencia de los pacientes.

Determinantes pronósticos

Tanto el grado como el estadio tumoral son los determinantes pronósticos más importantes del cáncer vesical, aunque no permiten suponer la evolución con exactitud. La supervivencia de los pacientes se ve afectada por la invasión visceral y las alteraciones del desempeño. Entre los marcadores moleculares vinculados con el pronóstico del cáncer vesical se destaca la proteína p53, cuya sobreexpresión se vincula con una mutación del gen *TP53* y constituye un factor predictivo de supervivencia disminuida. El índice Ki67 y la proteína antiapoptótica Bcl-2 también son marcadores de mal pronóstico, en tanto que la presencia de marcadores proapoptóticos Bax y CD40 L predice un aumento de la supervivencia. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

Tanto la proteómica como el perfil molecular de los tumores pueden ser indicadores pronósticos aplicables en la práctica clínica. Por ejemplo, en un estudio se observó que la expresión de los genes *multidrug resistance 1 (MDR1)* y *excision repair cross complementing 1 (ERCC1)* en pacientes con tumores vesicales avanzados localmente que reciben quimioterapia se asocia con la supervivencia libre de progresión. En otro estudio se observó que la disminución del nivel del gen *ERCC1* aumenta la supervivencia en pacientes con cáncer vesical tratados con cisplatino. Debe considerarse que el gen *MDR1* codifica una glucoproteína P que disminuye la concentración intracelular y la eficacia de ciertos fármacos quimioterapéuticos como el cisplatino. Además, el gen *ERCC1* está implicado en la reparación del ADN y en la resistencia a los agentes alquilantes. Es necesario contar con información adicional sobre el empleo de la biología molecular para definir el pronóstico y la respuesta al tratamiento de los pacientes con cáncer vesical invasivo.

Tratamiento del cáncer vesical con invasión del plano muscular

Los pacientes con cáncer cervical localmente invasivo son tratados mediante cistectomía radical con derivación urinaria. Gracias a las técnicas de reconstrucción disponibles, los pacientes pueden no necesitar dispositivos externos de evacuación y tener una mejor calidad de vida. La cistectomía radical supone la remoción de la vejiga y los órganos y ganglios linfáticos adyacentes. No obstante, muchos pacientes presentan metástasis a distancia y recurrencias locorregionales. Con el fin de disminuir las recaídas y mejorar los índices de curación puede aplicarse quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

Quimioterapia neoadyuvante

A pesar de la cistectomía radical, cerca del 50% de los pacientes presentan metástasis dentro de los 2 años. La administración de quimioterapia sistémica basada en el cisplatino antes o después de la cistectomía, es decir terapia neoadyuvante o adyuvante, respectivamente, es una estrategia destinada a disminuir las metástasis y mejorar el pronóstico. La primera modalidad tiene la ventaja de aplicarse antes de que se dañe la vasculatura. Además, permite disminuir el tamaño tumoral y aumentar la probabilidad de resección completa. No obstante, su aplicación retrasa la cirugía. Esto puede favorecer la progresión de la enfermedad.

Según los resultados de un estudio realizado en pacientes con cáncer vesical urotelial de alto grado, la aplicación de quimioterapia neoadyuvante con cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMV) previa a la radioterapia, a la cistectomía o a ambas se asocia con una disminución significativa del riesgo de fallecimiento luego de 8 años de seguimiento. También se halló que la aplicación de terapia neoadyuvante con metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino (MVAC) se asocia con una respuesta patológica completa en el 38% de los casos y con una tendencia de mejoría de la supervivencia general. En este caso, la cistectomía y la resección ganglionar minuciosa aumentan la supervivencia. Además, la diferenciación glandular o escamosa fue un indicador de buena respuesta a la terapia neoadyuvante. A diferencia de lo antedicho, en estudios aleatorizados y controlados no se observaron ventajas vinculadas con la terapia neoadyuvante. Es necesario contar con información adicional que permita definir la utilidad de la terapia neoadyuvante con gemcitabina y cisplatino (GC). Dicha estrategia sería una opción razonable para los pacientes que no pueden recibir MVAC. También es necesario contar con estudios sobre la combinación de la radioterapia y la quimioterapia neoadyuvante.

La evitación de la cistectomía radical en presencia de respuesta completa a la quimioterapia fue evaluada en diferentes estudios. Como conclusión, los autores consideraron que los pacientes que responden a la quimioterapia neoadyuvante deberían considerar la cirugía radical. Si bien la quimioterapia neoadyuvante puede disminuir el tamaño tumoral lo suficiente para efectuar una cirugía más conservadora como la cistectomía parcial, no puede asegurarse el control completo de la enfermedad. En estos casos, el riesgo de cáncer vesical metacrónico puede ser elevado.

Quimioterapia adyuvante

La terapia adyuvante puede adecuarse al estadio tumoral antes de aplicar la terapia sistémica. De este modo se disminuye la toxicidad y se evita el retraso de la cirugía curativa en ausencia de citorreducción. No obstante, su aplicación puede retrasar la terapia sistémica. Si bien se llevaron a cabo diferentes estudios sobre la aplicación de quimioterapia adyuvante, existen limitaciones y resultados heterogéneos que disminuyen su utilidad.

Según los resultados de un estudio aleatorizado y multicéntrico de fase III efectuado en pacientes con carcinoma vesical de células transicionales sometidos a cistectomía radical, la quimioterapia adyuvante con GC no mejora la supervivencia. En otro estudio se concluyó que la expresión de p53 no tiene valor pronóstico respecto de la supervivencia y las recurrencias del cáncer urotelial en pacientes sometidos a cistectomía radical. En el *Phase III Spanish Oncology Genitourinary Group Trial*, efectuado en pacientes con cáncer vesical invasivo de alto grado, la quimioterapia con paclitaxel, gemcitabina y cisplatino aumentó significativamente la supervivencia general y libre de enfermedad y el tiempo transcurrido hasta la progresión. La información disponible no permite definir con claridad el papel de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer vesical localmente avanzado.

Tratamiento del cáncer vesical metastásico

En caso de enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable el tratamiento de elección es la quimioterapia sistémica. De todos modos, la supervivencia media de estos pacientes es de 15 meses. El cisplatino es un agente de primera línea para el tratamiento de estos pacientes. Según los resultados de un estudio, los resultados de su empleo no difieren significativamente en términos de índice de respuesta según se administre solo o combinado con metotrexato. La administración de MVAC a pacientes con cáncer del tracto urotelial se asoció con regresión tumoral en el 72% de los casos. Asimismo, el 36% de estos pacientes alcanzó la respuesta completa. Si bien la terapia combinada supone un aumento de la toxicidad, los resultados terapéuticos serían más satisfactorios en comparación con la monoterapia con cisplatino. La superioridad de la terapia con MVAC también se apreció al compararla frente al empleo de cisplatino, ciclofosfamida y doxorubicina (CISCA). Debe considerarse que si bien en algunos centros de atención se considera que la terapia con dosis elevadas de MVAC es una práctica estándar, dicha estrategia se asocia con un aumento del riesgo de toxicidad, con la consiguiente aparición de mielosupresión, mucositis y riesgo de muerte, entre otros cuadros.

La comparación entre el tratamiento con GC o MVAC permitió apreciar que el primer esquema es más seguro, mejor tolerado y tiene un efecto similar en términos de supervivencia. Por este motivo, la administración de GC se considera de primera línea para los pacientes con cáncer vesical urotelial avanzado. En otro estudio se observó la superioridad del esquema MVAC en comparación con el empleo combinado de docetaxel y cisplatino (DC) en términos de progresión y supervivencia. También se informó la eficacia antitumoral de la combinación entre gemcitabina y pemetrexed en pacientes con cáncer urotelial metastásico no tratado. No obstante, la eficacia antitumoral moderada se asoció con un nivel elevado de mielosupresión. La eribulina es un agente promisorio que se encuentra en investigación. Del mismo modo, en la actualidad se evalúa el empleo de drogas que actúan sobre las vías de señalización afectadas en presencia de cáncer urotelial como el bevacizumab, el cetuximab y el everolimus.

Aún no se cuenta con una terapia efectiva en ausencia de respuesta a agentes de primera línea. El deterioro de los pacientes no permite efectuar estudios concluyentes al respecto y, en algunos casos, impide la administración de quimioterapia sistémica. Además, el índice de respuesta asociado a la monoterapia con paclitaxel, docetaxel o gemcitabina, entre otros agentes, fue menor o igual al 20%. En cuanto a la terapia combinada, su administración se asoció con índices de respuesta del 20% al 27% y con

un nivel considerable de toxicidad. Es decir, no se cuenta con una terapia de segunda línea estandarizada para los pacientes con cáncer vesical metastásico. De todos modos, existen agentes en estudio como la vinflunina, una droga con perfil de tolerabilidad aceptable que podría considerarse en ausencia de respuesta al tratamiento con cisplatino. La combinación de gemcitabina y paclitaxel también es una opción razonable ya que se asocia con un índice de respuesta del 40%. El empleo de pemetrexed, ixabepilona y nab-paclitaxel, entre otras drogas, también se encuentra en estudio, con resultados promisorios hasta el momento.

Tratamiento de los tumores vesicales no uroteliales y de las variantes histológicas

Los tumores vesicales primarios no uroteliales son infrecuentes. Entre ellos se incluye el carcinoma de células escamosas, posiblemente relacionado con infecciones o irritaciones crónicas de la vejiga. Más aun, en regiones donde la infección por *Schistosoma haematobium* es endémica, el carcinoma de células escamosas es el más frecuente. Dada la quimiorresistencia relativa de este tipo de tumor, la aplicación de quimioterapia estándar no tiene un efecto significativo. La combinación de paclitaxel, carboplatino y gemcitabina puede ser eficaz. El tratamiento estándar de los pacientes con carcinoma de células escamosas es la cirugía radical con diversión urinaria. El papel adyuvante de la quimioterapia y la terapia radiante no está bien definido en estos casos.

El adenocarcinoma no responde bien a la quimioterapia convencional. Por este motivo, el tratamiento debe individualizarse según el cuadro clínico de cada paciente. El sarcoma y el carcinosarcoma son muy infrecuentes en la vejiga. En caso de metástasis de este tipo de tumores, el tratamiento es multimodal e incluye resección, radiación y quimioterapia. En estos casos, los agentes más útiles son la doxorubicina y la ifosfamida. En general, el tratamiento de los pacientes con tumores vesicales metastásicos debe adecuarse a las características del tumor primario.

Conclusión

Existen diferentes tipos de cáncer vesical que incluyen formas superficiales menos graves y formas invasivas que ponen en riesgo la vida de los pacientes y requieren un tratamiento adecuado. En el carcinoma vesical que invade el plano muscular, el tratamiento estándar consiste en cistectomía combinada con quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino. El perfil de expresión genética de cada tumor puede ser de utilidad para identificar los pacientes que se beneficiarán al recibir determinado tratamiento. Asimismo, el estudio de la biología y las vías implicadas en el crecimiento tumoral permitirá aplicar terapias más específicas. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/125126

Novedades seleccionadas

7 - El Papel de la Radioterapia Craneal Indicada en Forma Preventiva en Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Gore E, Bae K, Choy H y colaboradores

Journal of Clinical Oncology 29(3):272-278, Ene 2011

En los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), las metástasis cerebrales (MTSc) generan un gran impacto sobre la supervivencia global y la calidad de vida. Habitualmente no suele indicarse la radioterapia preventiva craneal (RTPC) por la falta de beneficios en términos de supervivencia y su potencial toxicidad.

Las terapias sistémicas han logrado disminuir el riesgo de MTS no cerebrales pero tienen poco impacto sobre las cerebrales; a medida que la supervivencia de los pacientes con CPCNP avanzado localmente (CPCNP-AL) se prolonga, el riesgo de MTSc aumenta.

Estudios recientes con tratamientos múltiples señalaron una mediana de supervivencia (MS) de 20 a 43 meses, y tasas de supervivencia a los 3 años de 34% a 37% en los casos de CPCNP-AL. El cerebro parece ser el principal sitio de fracaso, con una frecuencia de MTSc de 22% a 55%, y constituye el primer sitio de recaída en el 16% a 43% de los casos.

En este estudio se reevalúa el papel de la RTPC en la actualidad. Desde los primeros estudios sobre este aspecto, los pacientes con CPCNP-AL viven más tiempo y presentan mayor incidencia de MTSc, por lo que podrían obtener importantes beneficios de la RTPC.

El *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), con la cooperación de otros grupos, llevó a cabo un estudio con pacientes con CPCNP-AL, luego de un tratamiento locorregional y sistémico, para evaluar el efecto de la RTPC en la supervivencia global (SG), la incidencia de MTSc, la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la función neurocognitiva (FNC) y la calidad de vida.

Se seleccionaron pacientes con CPCNP en estadios IIIA y IIIB, con enfermedad estable o con respuesta completa o parcial luego del tratamiento potencialmente curativo, definido como RT torácica en dosis altas (> 30 Gy) o cirugía. La RT podía aplicarse con quimioterapia (QT) neoadyuvante, adyuvante o concomitante. Se permitió la RT con QT o sin QT preoperatoria o posoperatoria. El tratamiento debía haber finalizado dentro de las 16 semanas de ingresar al estudio. Los participantes fueron reestudificados por tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen y resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro dentro de las 6 semanas de su ingreso. Se permitió el uso de TC con contraste de cerebro en caso de estar contraindicada la RMN o de necesidad de evaluación de seguimiento. Se excluyeron los pacientes con signos de enfermedad progresiva intratorácica, MTSc o extracraneales. Cualquier toxicidad aguda o subaguda de grado ≥ 3 asociada con el tratamiento previo debía alcanzar un grado ≤ 2 al momento del ingreso en el estudio.

Los participantes se estratificaron de acuerdo con el estadio tumoral (IIIA o IIIB), histología (escamoso o no escamoso) y tratamiento (cirugía o ninguno), y fueron asignados a RTPC (2 Gy por fracción 5 días por semana hasta alcanzar los 30 Gy) o a observación. Se registraron los eventos de toxicidad aguda y tardía. La FNC se reevaluó al inicio y a los 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 y 48 meses y luego cada 12 meses; la calidad de vida, junto con imágenes cerebrales, al inicio y a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses, y luego en forma anual. Los controles fueron a los 6 meses del

comienzo de la RTPC, cada 6 meses por dos años y luego anuales.

El objetivo primario del estudio fue analizar si las tasas de SG mejoraban con la RTPC al año de seguimiento. Se definió como evento de fracaso de la SG cualquier muerte por cualquier causa. Los objetivos secundarios incluyeron los efectos de la RTPC sobre la SLE, la aparición de MTSc, la FNC y la calidad de vida. Un fracaso en la SLE se definió como el primer evento de muerte por cualquier causa, progresión local, aparición de MTS regionales o segundo primario. El fracaso en relación con las MTSc se definió a partir de signos de enfermedad metastásica cerebral. El tiempo hasta el evento marcador de fracaso se midió desde la aleatorización hasta la aparición del evento o hasta el control más cercano. La FNC se evaluó mediante el *Mini Mental Status Exam*, la escala de actividades de la vida diaria y la prueba de aprendizaje verbal de Hopkins. La calidad de vida, a través de los cuestionarios C-30 de la calidad de vida del EORTC y *Brain Module N20*.

Los análisis se efectuaron luego de un seguimiento potencial ≥ 12 meses; se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

La inclusión de pacientes se hizo entre el 19 de septiembre de 2002 y el 30 de agosto de 2007. El estudio concluyó prematuramente por la lentitud del reclutamiento, que alcanzó 356 personas, de las que finalmente participaron del análisis 340. Al momento de realizar éste quedaban con vida 150 pacientes con un seguimiento promedio de 23.8 meses (entre 2 y 60.7) y 17 con menos de 12 meses de seguimiento, tres de los cuales retiraron su consentimiento para el seguimiento. Las características previas a la aleatorización eran similares, salvo por el estado funcional de Zubrod ($p = 0.03$), ya que la mayoría de los participantes (96%) tenían un puntaje de 0 a 1; un estado funcional de 0, respecto de uno mayor, no se asoció con la SG, la SLE o la incidencia de MTSc. La mediana de edad fue de 62 años (entre 39 y 84); alrededor del 62% eran hombres, y aproximadamente 34% tenían tumores de tipo escamoso; entre aquellos con histología no escamosa, el 49% correspondía a adenocarcinoma.

Se detectaron 190 muertes en los 340 pacientes evaluados. No hubo una diferencia significativa en la SG al año entre ambos grupos, que fue de 75.6% en los sometidos a RTPC y de 76.9% en los asignados a observación. La MS estimada fue de 25.8 meses y 24.8 meses, respectivamente ($p = 0.86$). El *hazard ratio* (HR) para el grupo de observación frente al de RTPC fue de 1.03 (IC 95%, 0.77-1.36).

Se registraron 240 eventos en relación con la SLE, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Las tasas de SLE al año fueron de 56.4% para los asignados a RTPC y de 51.2% para los asignados a observación ($p = 0.11$). El HR para el grupo de observación respecto del que recibió RTPC fue de 1.23 (IC 95%, 0.95-1.59). Se detectaron MTSc en 51 pacientes, y sus tasas fueron de 7.7% para los sometidos a RTPC y de 18% para los asignados a observación ($p = 0.004$). El HR fue de 2.35 (IC 95%, 1.29-4.30; $p = 0.005$). Estos últimos tuvieron 2.5 veces más posibilidades de presentar MTSc que los sometidos a RTPC.

Las peores toxicidades no hematológicas agudas de grados 1, 2, 3 y 4 se vieron con una frecuencia de 14%, 34%, 4% y 1%, respectivamente; las de grado 1 fueron principalmente



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

constitucional y gastrointestinal; las de grado 2, constitucional y dermatológica. Se identificaron seis pacientes con toxicidad aguda de grado 3, que incluyeron cuatro con fatiga de grado 3; de los que dos sólo tenían fatiga, uno tenía fatiga y disnea, y otro tenía fatiga, ataxia y depresión; uno padeció toxicidad hematológica de grado 3, y uno, dolor inespecífico de grado 3. Otro paciente presentó trastornos del ánimo o depresión de grado 4. No se identificó toxicidad tardía asociada con la RTPC de grado > 3. En cuatro casos se vio toxicidad tardía de grado 3, con disnea, síncope, debilidad y fatiga. Los resultados referidos a la calidad de vida y la FNC se publicaron por separado.

Diversos estudios señalaron que el uso de RTPC se asociaba con una reducción de la frecuencia o un retraso en la aparición de MTSc en pacientes con CPCNP-AL, de magnitudes similares a las halladas. No se incluye en el tratamiento convencional por las preocupaciones acerca de su toxicidad a largo plazo y la falta de beneficios en términos de supervivencia. Los escasos beneficios en este sentido señalados en trabajos previos se atribuyeron a un control inadecuado locorregional y extracranial o a poblaciones muy pequeñas.

Este trabajo se interrumpió prematuramente por la falta de reclutamiento; sin embargo, es el estudio aleatorizado y controlado más amplio destinado a evaluar la RTPC en pacientes con CPCNP-LA en la actualidad. Sus resultados señalan que los pacientes que no recibieron RTPC tuvieron 2.52 veces más posibilidades de presentar MTSc que quienes sí la recibieron. Las curvas de SG se superpusieron en los análisis de ambos grupos, aunque los autores consideran posible que un seguimiento más prolongado hubiese detectado diferencias.

Si bien las tasas de supervivencia halladas fueron mayores que las de otros estudios, las de MTSc no fueron tan altas como se esperaba; los estudios referidos a tratamientos múltiples en casos de CPCNP-AL que informan una MS > 20 meses, señalaron al cerebro como el sitio más frecuente de fracaso inicial, con tasas de 22% a 55%, y como sitio de recaída en el 16% a 43% de los casos.

La mayoría de las MTSc se presentan dentro de los 2 años del diagnóstico; la mediana de tiempo de recaída es de 5.7 a 11 meses. Es importante destacar que los tiempos hasta la aparición de un evento indicador de fracaso se midieron a partir del ingreso al estudio y no a partir del diagnóstico.

Los autores señalan que la selección podría haber favorecido a los pacientes con bajo riesgo de MTSc. Los tratamientos primarios variaron de RT sola a QT, RT y cirugía, por lo que estos no explican la supervivencia relativamente prolongada hallada, que podría deberse en parte a la selección de pacientes con factores pronósticos favorables, como enfermedad clínica y subclínica de volumen reducido. Por otro lado, pueden haberse excluido pacientes elegibles que presentaron eventos de fracaso después del tratamiento primario pero antes de considerar su ingreso a este estudio.

En algunos pacientes la prevención de las MTSc resultaría en la curación, por lo que debería considerarse la RTPC, en cada caso en particular o, preferentemente, en un estudio clínico. Es difícil definir una cohorte de pacientes de alto riesgo, y si bien las toxicidades de la RTPC son aceptables y la calidad de vida no difirió respecto de los pacientes asignados a observación, hubo un deterioro en la FNC. De allí la importancia de identificar los pacientes de bajo riesgo de MTSc, en los que incluso mínimas deficiencias en la FNC no son aceptables.

Los factores previos al tratamiento que se asocian con mayor posibilidad de MTSc comprenden la histología, la extensión de la enfermedad y la menor edad. También se asociaron los niveles de antígeno carcinoembrionario en casos de adenocarcinoma y resultados positivos en la inmunohistoquímica para el factor C de crecimiento endotelial vascular (VEFG-C).

Los afectados con enfermedad más avanzada tienen mayor posibilidad de presentar MTSc, y si el proceso locorregional está controlado, serían los candidatos a recibir RTPC para lograr un beneficio en términos de supervivencia. Los pacientes con ganglios mediastínicos ≥ 2 cm de diámetro, en estadio IIIb respecto de IIIA, y mayor cantidad de ganglios linfáticos y regiones ganglionares comprometidas se asocian con mayores tasas de MTSc.

Generalmente estas MTS se relacionan más con el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes que con el de células escamosas, aunque esto no se demostró de manera uniforme. En este estudio, además de la asignación a observación, la histología no escamosa fue el único factor relacionado con mayor riesgo de MTSc.

Diversos estudios señalaron la asociación de tasas más altas de MTSc y de recaídas en ese órgano con la menor edad.

Los estudios próximos debieran centrarse en pacientes de alto riesgo; el momento de la RTPC es fundamental, ya que los fracasos son más frecuentes en las etapas tempranas. El riesgo de la RTPC debería minimizarse con una adecuada selección y el uso de neuroprotectores.

Los autores concluyen que la RTPC reduce la incidencia de MTSc en pacientes con CPCNP-AL; se necesita un seguimiento más prolongado para identificar algún beneficio sobre la supervivencia y para una mejor comprensión de su impacto en los patrones de fracaso y en la calidad de vida y FNC. Sin embargo, en la actualidad la RTPC no se recomienda en forma rutinaria por la falta de evidencia de beneficios demostrados en términos de supervivencia.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/122334

8 - Desarrollan un Método No Invasivo y Específico para la Detección Temprana del Cáncer de Vejiga

Lin H, Ke H, Chang L y colaboradores

Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations
28(6):597-602, Dic 2010

El cáncer de vejiga (CV) es una entidad frecuente en Taiwán, en especial en las zonas endémicas de la enfermedad del pie negro en el sudoeste de dicho país. El epitelio transicional es el sitio de origen en > 80% de los tumores. Más del 70% de los portadores de esta variedad del CV tienen una enfermedad superficial tratable. Entre el 60% y el 70% sufren una recurrencia dentro de los 5 años y entre el 10% y el 20% padecen una recidiva invasora del músculo tras la extirpación. El tratamiento del CV requiere de un seguimiento prolongado. El diagnóstico del CV suele realizarse mediante cistoscopia y biopsia, lo que además de ser invasivo e incómodo para los pacientes, no es útil para el diagnóstico entre el 10% y el 40% de los CV. La citología urinaria tiene escasa sensibilidad para los CV de bajo grado, sin embargo es el método no invasivo de referencia.

El análisis de determinadas porciones del ácido desoxirribonucleico (ADN) es un método eficaz para el

diagnóstico temprano del cáncer, no obstante algunas alteraciones moleculares son epigenéticas, como la hipermetilación de los genes supresores de la carcinogénesis. Otros investigadores hallaron que la metilación es más frecuente en los CV invasivos más que en los superficiales y que además se asocia con la ubicación y el pronóstico de los tumores transicionales. Esta modificación fue encontrada sobre los genes de la p16, cadherina E, RASSF1A, y p14. También se encontró que los genes de p14 y p16 se comportan como marcadores del estadio patológico, del resultado clínico y del pronóstico. El objetivo de este trabajo consistió en evaluar la utilidad de estos marcadores biológicos para la detección temprana del CV.

Se obtuvieron muestras de 100 ml de orina de 57 pacientes que se habían sometido a una resección transuretral o a una cistectomía en un servicio de urología de un hospital universitario de Taiwán. Los pacientes fueron estadificados de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud y el sistema TNM. Además se obtuvieron muestras de 20 voluntarios sanos. La citología urinaria fue examinada por un experto en citopatología. La determinación de la metilación de los genes seleccionados fue realizada mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Como controles se emplearon el ADN de linfocitos de voluntarios sanos y el agua. Las muestras fueron analizadas en geles de agarosa al 1.5%. El análisis estadístico se hizo mediante el cálculo de la sensibilidad del método y las pruebas de K y *chi* cuadrado. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Las muestras se obtuvieron de 38 varones y 19 mujeres cuya media de edad fue de 64 años. El 90% de las muestras de ADN tumoral y el 83% de las muestras de ADN urinario presentaron hipermetilación en al menos uno de los cuatro genes evaluados, mientras que todas las muestras provenientes de los voluntarios sanos fueron negativas.

La sensibilidad del ensayo de determinación de cadherina E fue del 35%; la de p16, 35%; la de p14, 33%, y la de RASSF1A, del 65%. La sensibilidad diagnóstica de la combinación entre RASSF1A y p14 fue del 75%, y ascendió al 83% cuando estos marcadores se combinaron con cadherina E. Mediante el estudio citológico de la orina sólo se detectó el 28% de los casos sospechosos de CV, con una sensibilidad del 23% para los tumores superficiales y del 35% para los invasivos.

En cambio, el estudio de la hipermetilación fue positivo en el 80% de los casos de CV. El análisis de la hipermetilación de cadherina E, p14 y RASSF1A fue de 85% en el sedimento urinario de los pacientes con CV superficial y en los de bajo grado, de 75% para los tumores invasivos y de 79% en las neoplasias de alto grado. Los autores destacan que hallaron hipermetilación en el 90% del ADN urinario de los tumores superficiales con citología negativa.

La detección temprana del CV mediante la determinación de marcadores basados en el ADN mejora el tratamiento y disminuye la morbimortalidad del CV y de otros tumores. Tanto las mutaciones como las alteraciones microsátelites y la hipermetilación de promotores permiten el hallazgo molecular del CV primario o recurrente, sin embargo el análisis de las dos primeras es costoso o requiere una determinada proporción de ADN tumoral.

El examen de la reacción en cadena de la polimerasa tiene una sensibilidad que permite encontrar el 0.1% del ADN metilado de las células neoplásicas en una población celular heterogénea, además se considera que es el método de elección para la evaluar la presencia de ADN tumoral en la orina. Está establecido que la metilación de los genes supresores cadherina E, p16, p14 y RASSF1A es frecuente en los cánceres derivados del urotelio, como también que

algunos se asocian con las variedades invasoras, la progresión tumoral y la mortalidad (RASSF1A y cadherina E).

En este ensayo se encontró que al menos uno de los genes examinados se hallaba hipermetilado en el 90% de los cánceres y en el 80% de las muestras de orina de todos los grados y estadios. No se encontró ninguna asociación entre la hipermetilación de RASSF1A, cadherina E y p16 con el grado o el estadio de la enfermedad; en la opinión de los autores esto indica que este método es confiable para la pesquisa del CV superficial de bajo grado. En otros trabajos se encontró que el análisis de múltiples genes aumenta la eficacia diagnóstica. Mediante el empleo de un conjunto de genes (SALL3, CFTR, ABCC6, HPR1, RASSF1A, MT1A, RUNX3, ITGA4, BCL2, ALX4, MYOD1, DRM, CDH13, BMP3B, CCNA1, RPRM, MINT1, y BRCA1) se pudo detectar el CV en el sedimento urinario con una sensibilidad de 91.7% y una especificidad del 87%, inclusive en los estadios iniciales.

En otro ensayo en el que se valieron de cinco genes (RASSF1A, cadherina E, TNFSF25, EDNRB, y APC), se obtuvo una especificidad del 97% y una sensibilidad del 75%. En este trabajo los investigadores lograron un índice de detección de superior al 75% en la orina de los pacientes con tumores superficiales de bajo grado e invasivos de alto grado mediante el análisis de la metilación de tres genes.

A pesar de no haber podido demostrar la hipermetilación en seis muestras provenientes de tumores, está demostrado que el análisis de la hipermetilación es superior a la citología urinaria para la detección de las células tumorales con fines diagnósticos o de seguimiento. La combinación de ambos métodos tuvo una sensibilidad del 90%. La hipermetilación de p14 y RASSF1A también puede tener lugar en los carcinomas del riñón y de la próstata, cuando se descaman células tumorales hacia la orina. Por ello recomiendan la investigación de otros cánceres de la vía urinaria ante la presencia de estos marcadores biológicos en el sedimento urinario, ya que no existen genes específicos para el diagnóstico o el seguimiento del CV.

Los autores concluyen que el análisis de cadherina E, p14 y RASSF1A como marcadores de la metilación del ADN es un método no invasivo, sencillo y específico para la detección de la presencia de células tumorales en la orina. Este examen tiene una sensibilidad superior para el hallazgo de tumores superficiales de bajo grado con respecto a la citología urinaria convencional, lo que permite un diagnóstico temprano y el seguimiento de los pacientes con CV.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120603

9 - El Acetato de Abiraterona Prolonga la Supervivencia en Pacientes con Cáncer de Próstata Avanzado

de Bono J, Logothetis C, Scher H y colaboradores

New England Journal of Medicine 364(21):1995-2005, May 2011

La inhibición de la acción de los andrógenos constituye la terapia de elección para el cáncer de próstata avanzado ya que disminuye la concentración del antígeno prostático específico (PSA), genera la regresión del tumor y produce un alivio de los síntomas en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en pacientes con cáncer avanzado la respuesta al tratamiento es de corta duración: pasado un tiempo, las concentraciones de

PSA vuelven a elevarse, lo que indica la reactivación de la actividad de los receptores androgénicos y la consiguiente transición a un estado de resistencia a la castración que suele ser fatal.

Las terapias hormonales evaluadas en este tipo de pacientes no han arrojado resultados positivos sobre la prolongación de la supervivencia, a diferencia de lo ocurrido con terapias sistémicas no hormonales, como la quimioterapia con docetaxel o cabazitaxel y la inmunoterapia con sipuleucel-T.

Se ha observado que el cáncer de próstata resistente a la castración presenta un aumento en la expresión de enzimas asociadas con la biosíntesis de andrógenos y de los receptores androgénicos, además de mutaciones en estos receptores. De hecho, el nivel intratumoral de andrógenos puede exceder las concentraciones séricas.

El acetato de abiraterona (prodruga de la abiraterona) es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos que actúa mediante la inhibición selectiva del sistema enzimático citocromo P450 c17 (CYP17), enzima de vital importancia para la síntesis de testosterona. Por lo tanto, es capaz de bloquear la síntesis de andrógenos tanto en las glándulas suprarrenales y testículos como en el interior del tumor.

En estudios de fase I y fase II con pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, el acetato de abiraterona solo o en combinación con prednisona en bajas dosis dio como resultado una reducción significativa en la actividad tumoral, tanto en aquellos que recibieron quimioterapia como en quienes no la recibieron. Los efectos adversos más frecuentes fueron los asociados con el incremento de los mineralocorticoides, secundario a la inhibición del CYP17 (hipopotasemia, retención de líquidos e hipertensión).

Sobre la base de esta información, se llevó a cabo un estudio con el fin de evaluar si la inhibición de la biosíntesis de andrógenos que produce el acetato de abiraterona combinado con prednisona mejora la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata avanzado.

El estudio incluyó pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, confirmado histológicamente o citológicamente, que habían sido tratados previamente con docetaxel. A su vez, debían presentar progresión de la enfermedad (dos incrementos consecutivos de la concentración de PSA) o hallazgos radiográficos de progresión de la enfermedad en tejidos blandos o hueso con aumento del nivel de PSA o sin él, además de la supresión androgénica (testosterona sérica ≤ 50 ng/dl). Como criterios adicionales se tomaron en cuenta determinados valores de laboratorio, además de un puntaje ≤ 2 en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), que mide el grado de actividad que el paciente es capaz de llevar a cabo en su vida cotidiana.

Se excluyó a los participantes que presentaban niveles de aminotransferasas alterados, coexistencia de enfermedades graves no malignas, hepatitis viral activa o enfermedad hepática crónica, hipertensión no controlada, antecedentes de disfunción hipofisaria o suprarrenal, enfermedad cardíaca clínicamente significativa o terapia previa con ketoconazol.

Se diseñó un estudio de fase III, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, del que participaron 13 países. Los pacientes fueron clasificados según el puntaje obtenido en la escala ECOG, el grado de dolor, el número de regímenes de quimioterapia previos y el tipo de progresión

de la enfermedad. A cada participante se le asignó en forma aleatoria (relación 2:1) acetato de abiraterona (1 g por vía oral, en 4 tomas diarias) más prednisona (5 mg por vía oral, dos veces al día) o placebo (4 tomas diarias) más prednisona (en igual dosis que el otro grupo). Cada ciclo de tratamiento tuvo una duración de 28 días. El tratamiento se mantuvo hasta que se demostró la progresión de la enfermedad, ya sea por aumento en la concentración de PSA o por hallazgos clínicos o radiográficos.

El principal criterio de valoración fue la supervivencia total. Los criterios secundarios incluyeron la tasa de respuesta en la concentración de PSA, el tiempo transcurrido hasta el aumento de la concentración de PSA y el tiempo libre de progresión en la radiografía. La respuesta completa fue definida por la desaparición de las lesiones, mientras que la respuesta parcial estuvo dada por la disminución de al menos un 30% en el diámetro mayor de cada lesión, en comparación con los diámetros de base.

De un total de 1 195 pacientes, 797 recibieron acetato de abiraterona más prednisona, y 398, placebo más prednisona. Las características de base eran similares en ambos grupos. La mediana de duración del tratamiento en el grupo que recibió acetato de abiraterona fue de 8 meses, y de 4 meses en el otro grupo. La mediana del seguimiento fue de 12.8 meses para toda la población en estudio.

Al momento en que se llevó a cabo un análisis intermedio preplanificado, se observó una disminución del 35.4% en el riesgo de mortalidad para el grupo tratado con acetato de abiraterona en comparación con el grupo tratado con placebo. La supervivencia total fue de 14.8 meses para el primer grupo y de 10.9 meses para el segundo. Este resultado, que se mantuvo luego del ajuste por distintos factores, llevó a interrumpir el diseño a doble ciego para que los pacientes del grupo que recibía placebo pudieran comenzar a recibir la droga en estudio.

El análisis de los criterios de valoración secundarios respaldó la superioridad del acetato de abiraterona sobre el placebo: la tasa de respuesta en la concentración de PSA fue del 29% para el primer grupo y del 6% para el segundo; el tiempo transcurrido hasta el aumento de la concentración de PSA fue de 10.2 meses para el primer grupo y de 6.6 meses para el segundo; y el tiempo libre de progresión en la radiografía, de 5.6 meses y de 3.6 meses, respectivamente.

Según el criterio de la concentración de PSA, el tratamiento con acetato de abiraterona logró una reducción del 42% en el riesgo de progresión de la enfermedad, mientras que si se considera el criterio de las imágenes radiográficas, este fármaco se asoció con una reducción del 33% en dicho riesgo. Asimismo, los pacientes que recibieron la droga en estudio obtuvieron una mejoría en el grado de dolor en comparación con los que recibieron placebo.

El efecto adverso más comúnmente hallado fue la fatiga, la cual fue observada con una frecuencia similar en ambos grupos. Otros efectos adversos presentes en ambos grupos fueron dolor de espalda, náuseas, constipación, dolor óseo y artralgias. Las infecciones del tracto urinario fueron más frecuentes en el grupo que recibió acetato de abiraterona.

La incidencia de efectos adversos que condujeron a una modificación de la dosis o a la interrupción del tratamiento fue similar en ambos grupos. Los efectos adversos asociados con un nivel elevado de mineralocorticoides debido a la inhibición del CYP17 (es decir, retención de líquidos y edema, hipopotasemia e hipertensión) se hallaron con mayor frecuencia en el grupo que recibió acetato de abiraterona. También los trastornos cardíacos (taquicardia y fibrilación auricular) fueron más frecuentes en este grupo,



aunque en este caso la diferencia no fue significativa. Por otra parte, el tratamiento con acetato de abiraterona ha sido asociado con un aumento de las aminotransferasas hepáticas. Si bien se observó un importante aumento de estas enzimas al comienzo del estudio, en términos generales, las alteraciones de la función hepática obtuvieron una frecuencia similar para ambos grupos.

Según sus autores, este estudio de fase III demostró que el acetato de abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, prolongó la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que habían recibido quimioterapia. Aunque, por lo general, el uso de terapias hormonales no se considera útil en pacientes que ya han recibido quimioterapia, los resultados del presente ensayo demuestran que la continuidad de la actividad androgénica contribuye a la progresión de la enfermedad, por lo que deberían investigarse otras terapias hormonales para ser utilizadas en esta etapa.

Varios estudios demostraron que, a pesar de la castración médica o quirúrgica, el cáncer de próstata sigue teniendo niveles suficientes de andrógenos para estimular el crecimiento tumoral, lo cual puede deberse en parte a la síntesis intratumoral de andrógenos. La orquiectomía quirúrgica o la castración farmacológica conducen a un nivel de testosterona sérica de 20 a 50 ng/dl. Sin embargo, el acetato de abiraterona es capaz de reducir los niveles de andrógenos hasta un valor de 1 a 2 ng/dl.

Ninguna de las terapias hormonales de segunda línea utilizadas previamente (por ejemplo, ketoconazol o aminoglutetimida) había obtenido resultados positivos en cuanto a la supervivencia de los pacientes, y presentaban, además, perfiles de seguridad menos favorables que el del acetato de abiraterona. Por lo tanto, el estudio demuestra que la inhibición de la síntesis de andrógenos mediante el bloqueo selectivo del CYP17 produce respuestas tumorales en pacientes que han sido tratados con quimioterapia basada en docetaxel pero que ya no responden a la terapia hormonal estándar.

Por otra parte, el perfil de seguridad del acetato de abiraterona hallado en el presente ensayo es similar al observado en estudios previos. No se registraron efectos adversos graves y la mayoría de estos tuvieron relación con el exceso de mineralocorticoides secundario al bloqueo del CYP17. Además, el tratamiento con el fármaco en estudio no aumentó el riesgo de alteraciones metabólicas ni de síntomas asociados con la supresión androgénica crónica. De todos modos, aún se requieren más ensayos para evaluar los efectos tóxicos a largo plazo.

En conclusión, la terapia con acetato de abiraterona más prednisona, en comparación con placebo más prednisona, prolongó la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que presentaban progresión de la enfermedad luego de la quimioterapia basada en docetaxel. Además, este tratamiento presentó una baja frecuencia de efectos adversos.

 Información adicional en www.siicSalud.com/dato/resiic.php/124139

10 - Caracterización Molecular del Carcinoma Mamario Lobular Invasivo

Gruel N, Lucchesi C, Vincent-Salomon A y colaboradores

European Journal of Cancer 46(13):2399-2407, Sep 2010

Aproximadamente el 15% de los tumores malignos de la mama son carcinomas lobulares invasivos (CLI), los que se caracterizan por la proliferación de células dispersas con un bajo grado histológico, una elevada incidencia de expresión de receptores hormonales y bajo índice de sobreexpresión de ERBB2. Suelen presentar una elevada incidencia de metástasis viscerales con una distribución inusual y una menor respuesta a la quimioterapia. A pesar de sus diferencias biológicas, los resultados clínicos no difieren de los obtenidos con el tratamiento del carcinoma ductal invasivo (CDI).

Se desconocen las diferencias moleculares entre estos tumores, no obstante se halló que la inactivación del complejo de adhesión cadherina E-catenina es uno de los eventos iniciales de la carcinogénesis lobular, lo que contribuiría al patrón de dispersión celular. En algunos análisis de matriz de hibridación genómica comparativa (MHGC) se encontró un conjunto de aberraciones cromosómicas que se asocian con el CLI, como las duplicaciones en los cromosomas 1q y 8q y las deleciones 16q, 17q y 22, como también la amplificación del gen *CCND1*. Se demostró que los carcinomas lobulares y los ductales de bajo grado son precursores del CLI y el CDI, lo que permitió postular que proceden de un precursor celular común.

El objetivo de este trabajo consistió en efectuar una comparación molecular entre ambas neoplasias y caracterizar el CLI desde el punto de vista biológico y clínico.

Se evaluaron en forma retrospectiva las muestras provenientes de 21 casos de CLI y 41 de CDI luminal. Estos se definieron así de acuerdo con la presencia de receptores nucleares para estrógenos y sus características transcriptómicas. La selección se efectuó sobre la base de la disponibilidad de las muestras y del seguimiento clínico. Todas las pacientes fueron tratadas con cirugía. Las muestras fueron examinadas por dos expertos en patología mamaria, coloreadas con hematoxilina-eosina y no se emplearon técnicas de amplificación para evitar artefactos en la detección de ADN o ARN. También se efectuaron estudios de inmunohistoquímica para la detección de los receptores para estrógenos, progesterona y cadherina E.

En el análisis de la MHGC se consideró que en una región había duplicaciones o deleciones recurrentes si se encontraban en al menos el 40% de los tumores. La comparación de las regiones alteradas se hizo mediante el análisis del índice de probabilidades. Se consideró que una región era significativamente diferente cuando más de la mitad de los *loci* presentaba valores < 0.05 calculados mediante la prueba de Benjamini-Hochberg.

El análisis de la supervivencia se hizo mediante el método de Kaplan-Meier y la prueba de Mantel-Haenszel. Un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado como significativo. Para determinar el perfil genético se empleó una micromatriz de ADN que contiene 23 000 sondas. El ARN se evaluó mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa de la transcriptasa inversa, seleccionados sobre la base del perfil genético.

A excepción de la presencia de cadherina E, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos de casos de CLI y CDI. Se encontró que ambos tumores comparten regiones recurrentes de duplicaciones, la 1q12-q44 en más del 60% de los casos, y 16pter-p11.2 en el 45% de los casos de CLI y

63% de CDI. Además comparten ciertas deleciones, como la 16q11.2-q24.2, en el 84% de los CLI y 67.5% de los CDI, y la deleción 17pter-p12 en la mitad de las muestras de ambos tumores. Sin embargo, las características patognomónicas del CLI fueron las deleciones del sector 13q21.33-q31.3, en el 46.5% de las muestras, y 22q11.23-q12.1 en la mitad. En el CDI se halló que presentan con mayor frecuencia las deleciones de la región 11q23.1-q23.2, en el 44%. Además se encontraron amplificaciones en el 38% de los CLI, de las que la más frecuente se localizó en la región 11q13.2, que involucra los genes *CCND1* y *FGF3*.

La separación jerárquica de la información transcriptómica mostró que el CLI y el CDI son entidades diferentes debido a que expresan distintos genes de comunicación celular, adhesión, vías de interacción con la matriz extracelular y movilidad. A pesar de ello, los resultados clínicos en ambas entidades son idénticos en términos de supervivencia global o libre de recurrencia.

La mayor parte de las muestras analizadas presentaban perfiles genómicos complejos con alteraciones del número de copias de los genes. Ambos grupos comparten regiones de duplicaciones (1q y 16p) y deleciones (16q y 17p), lo que avala la hipótesis del precursor común para ambos tumores.

La descripción de regiones diferentes entre el CLI y el CDI mejora la precisión del análisis genómico y muestra nuevas áreas de interés, como las deleciones 13q21.33-q31.3 y 22q11.23q12.1, las que se presentan con poca frecuencia en el CDI. Algunas de estas regiones se vinculan con la promoción de la proliferación celular y el ciclo celular, cuya pérdida se relaciona con el bajo índice mitótico del CLI.

A diferencia de otros trabajos, la amplificación de la región 8p12 se halló en un solo caso, la que se relaciona con el gen *WHSC1L1* más que con el *FGR1*, lo que si bien impide esbozar conclusiones concuerda con la detección del amplicón de los carcinomas ductales.

La amplificación hallada con mayor frecuencia fue la del cromosoma 11q13.2 en la región *CCND1*. Se ha demostrado que esta anomalía se presenta en el 29% de una serie de tumores con receptores para estrógenos. La amplificación del gen *CCND1* es frecuente en el CLI y permitiría dirigir el tratamiento con los inhibidores de la hidroxilasa EglN2.

En el análisis de expresión genética no supervisada se demostró que el CLI y el CDI se agrupan de modo diferente, lo que concuerda con los análisis de transcripción en los que se encontró una expresión diferencial de genes como el de la cadherina E. En experimentos realizados con ARN de interferencia se encontró que la mutación o la disminución de la expresión de esta proteína tienen propiedades oncogénicas. Inclusive en los CLI que expresan cadherina E no se agrupan con el CDI, lo que sugiere que la especificidad biológica de estos tumores radica en un amplio espectro de alteraciones moleculares.

Asimismo, se observó una disminución de los genes de la vía del IGF1R. En otro análisis genómico se encontró que existen diferencias entre el CLI y el CDI en la expresión de genes vinculados con la adhesión celular (*ADAM 12*), la comunicación y el tráfico celular como *LYST*, *CLIC4* y *AP3D1* y las vías de interacción con la matriz extracelular o la movilidad celular (Rho, GTPasas). También se halló que en los CLI está disminuida la expresión de genes vinculados con el mantenimiento de la cromatina y el metabolismo del ARN.

Los autores proponen que estas diferencias moleculares podrían explicar el comportamiento metastásico del CLI debido a sus interacciones con la matriz extracelular y la movilidad celular y su baja tasa proliferativa, dadas las modificaciones de los genes relacionados con la cromatina y el ARN.

Los expertos destacan que no pudieron demostrar que los CLI se pueden agrupar de acuerdo con el grado debido a que comparten ciertas características transcriptómicas. Las correlaciones permiten destacar cuáles serían los genes presentes en las regiones de duplicaciones y amplificación, como el *CCND1* y el *FADD* en la región de amplificación 11q13, y el gen *PAK1*, en la región de duplicación del mismo cromosoma. Este gen codifica para una proteína que regula la morfología y la motilidad celular. Estos genes podrían participar de la baja tasa proliferativa del CLI debido a la activación de la apoptosis y a la motilidad de las células.

Los autores concluyen que el CLI es una entidad diferente desde el punto de vista genómico y transcripcional del CDI luminal con receptores estrogénicos, por lo que el primero no debería considerarse como un carcinoma luminal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/119112

Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Qué factores del microambiente tumoral podrían participar en la respuesta del cáncer de mama a la quimioterapia?	A) Las células inmunitarias que infiltran el tumor. B) Las células del estroma tumoral. C) La neoangiogénesis. D) Todos ellos.
2	¿Cuáles de los siguientes marcadores son positivos para el adenocarcinoma de pulmón productor de mucina?	A) El TTF-1. B) Las citoqueratinas 6 y 5. C) La mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. D) Todas son correctas.
3	¿Qué pacientes con tumores gastrointestinales del estroma responden más al tratamiento adyuvante con el imatinib?	A) Los enfermos con mutaciones en el exón 11 del KIT. B) Los enfermos con mutaciones en el exón 9 del KIT. C) Los enfermos con mutaciones en el gen del PDGFR. D) La respuesta es igual en todos los casos.
4	¿Cuál es el umbral elegido para definir como masa un nódulo pulmonar en pacientes con adenocarcinoma?	A) Cinco milímetros. B) Un centímetro. C) Dos centímetros. D) Tres centímetros.
5	Señale la opción correcta respecto del cáncer pulmonar en pacientes con VIH:	A) La supervivencia por estadio es inferior a la de los individuos no infectados. B) La cirugía es factible en más de la mitad de los casos. C) El cáncer pulmonar es tan frecuente en esta población que se lo considera una neoplasia marcadora del sida. D) El cáncer pulmonar representa el 5% de los fallecimientos de los pacientes con VIH.
6	¿Cuál es el tratamiento estándar para los pacientes con carcinoma vesical que invade el plano muscular?	A) Cistectomía radical. B) Quimioterapia con cisplatino. C) Cistectomía combinada con quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino. D) Cistectomía combinada con quimioterapia adyuvante basada en cisplatino.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todos ellos.	Aunque los resultados todavía son muy preliminares, todos estos mecanismos participan en la respuesta del tumor al tratamiento farmacológico.	D
2	El TTF-1.	El marcador TTF-1 es el mejor para el adenocarcinoma productor de mucina, mientras que el P63 y las citoqueratinas 5 y 6 se vinculan con la estirpe escamosa. La detección de las mutaciones debería realizarse para decidir el tratamiento.	A
3	Los enfermos con mutaciones en el exón 11 del KIT.	Los pacientes con mutaciones en el exón 11 del gen KIT son los que más probabilidad tienen de responder favorablemente al tratamiento adyuvante con imatinib.	A
4	Tres centímetros.	Si el tamaño de estas lesiones supera los 3 cm se prefiere denominarlas masas, en concordancia con el límite propuesto para la definición de los adenocarcinomas <i>in situ</i> y la hiperplasia adenomatosa atípica en las muestras de histopatología.	D
5	La supervivencia por estadio es inferior a la de los individuos no infectados.	El cáncer pulmonar representa el 15% de los fallecimientos de los sujetos con VIH. El uso de terapia antirretroviral de gran actividad es un factor de buen pronóstico. La supervivencia por estadio es similar a la de los sujetos no infectados, pero la alta mortalidad probablemente se atribuya al deterioro del estado general de estos pacientes.	A
6	Cistectomía combinada con quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino.	En caso de carcinoma vesical que invade el plano muscular, el tratamiento estándar consiste en cistectomía combinada con quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino.	C